

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

**Maja Kuharić**

**PRAĆENJE VRIJEDNOSTI INR U PACIJENATA S**  
**FIBRILACIJOM ATRIIJA NA TERAPIJI VARFARINOM.**  
**PROSPEKTIVNO OPSERVACIJSKI ISTRAŽIVANJE.**

**Specijalistički rad**

**Zagreb, 2015.**

**Maja Kuharić**

**Specijalistički rad**

**Zagreb, 2015.**

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca, mag.pharm.

Specijalistički rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_

Rad ima \_\_\_\_\_ listova.

## ***PREDGOVOR***

---

Specijalistički rad izrađen je u ljekarnama Mandis Pharm u Zagrebu, Gradskoj Ljekarni Zagreb uz pomoć Emilije Horvat mag.pharm, Ljekarni Sanje Smontare uz pomoć Sanje Smontare mag.pharm. i u Ljekarni Marušić Branke, uz pomoć Slavena Falamića mag.pharm. u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“, pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Vesne Bačić Vrca, mag.pharm.

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Vesni Bačić Vrca, mag.pharm. na ukazanom povjerenju i korisnim savjetima tijekom izrade specijalističkog rada. Zahvaljujem se prijateljima na potpori i razumjevanju jer sam izostajala s mnogo druženja.

Maja Kuharić

## SAŽETAK

---

**Cilj istraživanja:** Varfarin se koristi već 60 godina u antikoagulantnoj terapiji i iako je vrlo učinkovit, lijek ima niz ograničenja u svojoj primjeni zbog čestih nuspojava i nepravilnog korištenja te zbog toga predstavlja velik problem za pacijente i zdravstveni sustav. Cilj istraživanja je bio prospektivno neintervencijski u periodu kroz 6 mjeseci, pratiti terapiju varfarinom u pacijenata s fibrilacijom atrijske. Cilj je bio ispitati u kolikom su postotku vrijednosti INR ispitanika bile unutar terapijskog raspona. Drugi cilj je bio utvrđivanje mogućih klinički značajnih interakcija između novouvedenih lijekova s varfarinom u terapiji ovih ispitanika. Krajni cilj je bio procijeniti postoji li potreba za uključivanjem farmaceuta primarne zdravstvene zaštite u nadzor terapije varfarinom kod pacijenata s fibrilacijom atrijske.

**Metode i ispitanici:** U istraživanje su bili uključeni pacijenti s fibrilacijom atrijske na terapiji varfarinom iz četiri javne ljekarne na području Hrvatske. Vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera – INR-a, prikupljani su od ispitanika jednom mjesečno, u razdoblju od šest mjeseci. Utvrđivanje mogućih klinički značajnih interakcija između varfarina i novouvedenih lijekova rađeno je pomoću baze podataka LexiComp.

**Rezultati:** Tijekom 6 mjeseci praćenja 74 pacijenata na 428 izmjerenih uzoraka, 55% izmjerenih vrijednosti INR je bilo unutar u ciljnog terapijskog raspona. 40% izmjerenih vrijednosti INR je bilo ispod terapijskog raspona, dok je iznad terapijskog raspona INR-a bilo u 4.4% slučajeva. Čak je 19% ispitanika tijekom cijelog perioda istraživanja od 6 mjeseci imalo vrijednosti INR-a ispod ciljnog terapijskih raspona, dok je svega 26% ispitanika u cijelom periodu imalo vrijednosti INR-a unutar terapijskog raspona. U 12% ispitanika je tijekom perioda istraživanja uveden lijek u terapiju od strane liječnika, koji s varfarinom stupa u interakciju stupnja kliničke značajnosti D, a u 19% ispitanika uveden je lijek stupnja rizika kliničke značajnosti C.

**Zaključak:** U ovom istraživanju je 55% izmjerenih vrijednosti INR-a je bilo unutar ciljnog terapijskog raspona, što je niže od svjetski prihvaćenog trenda, u kojem se stabilna antikoagulativna terapija smatra ukoliko su izmjerene vrijednosti INR bile >70% unutar ciljnog terapijskih raspona. U 31% ispitanika tijekom perioda istraživanja, uveden je novi lijek koji je imao potencijalne interakcije stupnja značajnosti C ili D po Lexicomp-u, a koja predstavlja potencijalni rizik u terapiji varfarinom tj. povećava rizik komplikacija.

## SUMMARY

---

**Objectives:** Warfarin has been used clinically for over 60 years in anticoagulant therapy. Although is very effective, the drug has number of limitations in its application because of frequent side effects, improper use and therefore represents a major problem for patients and health system as a whole. This study was designed as a prospective non-interventional research with the duration of six months. The aim was to monitor warfarin therapy in patients with atrial fibrillation and to examine the percentage of INR values that were within the therapeutic range. The second objective was to determine the potential clinically significant interactions among the newly introduced drugs in therapy with warfarin. The final aim was to evaluate if there is a need to expand the role of pharmacists in primary health care settings in *monitoring warfarin therapy among patients with atrial fibrillation*.

**Patients and methods:** The study included patients with atrial fibrillation on warfarin therapy from four public pharmacies in Croatia. The values of the international normalized ratio - INR were collected from subjects once a month for a period of six months. Identification of possible clinically significant interaction among warfarin and newly introduced drugs was done using the database LexiComp.

**Results:** During the 6 months follow-up of 74 patients in 428 measured samples, 55% of the measured values of INR were in the target therapeutic range. 40% of the measured values of the INR were below while 4.4% were above the therapeutic range. 19% of the patients had INR values below the therapeutic range while only 26% of patients had INR values that fall within therapeutic range throughout the research. During the study period, 12% of the patients had been introduced a drug to therapy by the physician that interacts with warfarin to a degree of clinical risk interaction D and 19% of the patients had been introduced a drug with a degree of clinical risk interaction C.

**Conclusion:** In this study, 55% of the measured INR values fell within the target therapeutic range, that is lower than an accepted world trend in which stable anticoagulant therapy is considered if the measured values of INR are >70 % within the target therapeutic range. 31% of patients during the study period were introduced a new drug of clinical risk interaction C or D by Lexicomp that represents a potential risk in warfarin therapy and increases the possible risk of complications in therapy.

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Varfarin .....</b>	<b>2</b>
1.1.2. Povijest varfarina .....	2
1.1.2. Antikoagulativni sustav i mjesto djelovanja varfarina.....	3
1.1.3. Farmakologija varfarina .....	4
1.1.3.1. Struktura .....	4
1.1.3.2. Mehanizam djelovanja varfarina .....	5
1.1.3.3. Metabolizam varfarina .....	6
1.1.4. Upotreba varfarina .....	8
1.1.5. Kontraindikacije varfarina .....	8
1.1.6. INR - Internacionalni normalizirani omjer.....	9
1.1.6.1. Uvođenje varfarina u terapiju i kontrola INR .....	10
1.1.7. Komplikacije terapije varfarinom .....	10
1.1.8. Varijabilnost u odgovoru terapije varfarinom .....	10
1.1.8.1. Interakcije hrana - varfarin .....	11
1.1.8.2. Interakcije dodaci prehrani - varfarin .....	11
1.1.8.3. Interakcije lijekovi - varfarin .....	13
1.1.8.4. Genetski utjecaj i utjecaj okoliša .....	21
<b>1.2. Fibrilacija atrijsa .....</b>	<b>23</b>
1.2.1. Građa srca .....	23
1.2.1.1. Fiziologija provodnog sustava srca .....	24
1.2.2. Klinički aspekti fibrilacije atrijsa .....	25

1.2.3. Prevalencija i epidemiologija .....	26
1.2.4. Prognoza fibrilacije atrijske .....	27
1.2.5. Uzroci fibrilacije atrijske .....	27
1.2.6. Patologija fibrilacije atrijske .....	28
1.2.6.1. Hemodinamske posljedice FA i protrombinski učinak .....	28
1.2.7. Terapija fibrilacije atrijske .....	29
<b>1.3. Uloga farmaceuta u vođenju terapije varfarinom .....</b>	<b>31</b>
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>33</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Ispitanici .....</b>	<b>34</b>
<b>3.2. Statistička obrada .....</b>	<b>35</b>
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>36</b>
<b>4.1. Osobine ispitanika .....</b>	<b>36</b>
4.1.1. Raspodjela ispitanika s obzirom na dob i spol .....	36
4.1.2. Raspodjela ispitanika s obzirom na broj korištenih lijekova .....	38
<b>4.2. Raspodjela INR vrijednosti .....</b>	<b>40</b>
<b>4.3. Prikaz novih uvedenih lijekova u terapiju koji s varfarinom stupaju u klinički značajne interakcije.....</b>	<b>42</b>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>46</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>50</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>51</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>58</b>



## 1.UVOD

---

Antagonisti vitamina K, poput varfarina, koriste se već 60 godina u antikoagulativnoj terapiji za tromboembolijske poremećaje, u prevenciji moždanog udara kod atrijske fibrilacije do sekundarne prevencije venske tromboembolije. Iako je vrlo učinkovit, lijek ima niz ograničenja u svojoj primjeni zbog čestih nuspojava i nepravilnog korištenja, te zbog toga predstavlja velik problem za pacijente i zdravstveni sustav. Primjerice za sprječavanje moždanog udara kod atrijske fibrilacije u terapiji varfarinom potrebno je povećano praćenje vrijednosti INR, za što je potrebna suradnja pacijenta i liječnika. U svijetu već odavno postoje antikoagulativne klinike na razini primarne zdravstvene zaštite u kojima farmaceuti vode antikoagulativne terapije pacijenata što je povećalo uspješnost terapije i smanjilo troškove zdravstvenog sustava zbog smanjenog broja hospitalizacije. Uloga farmaceuta primarne zdravstvene zaštite u Hrvatskoj široko je neupotrebljena i podcijenjena u ulozi koju mogu pružiti u ovom problemu, bilo praćenju terapije, uočavanju mogućih interakcije, povećanju adherencije pacijenata prema terapiji i samoedukaciji pacijenata.

## 1.1. Varfarin

---

### 1.1.1. Povijest varfarina

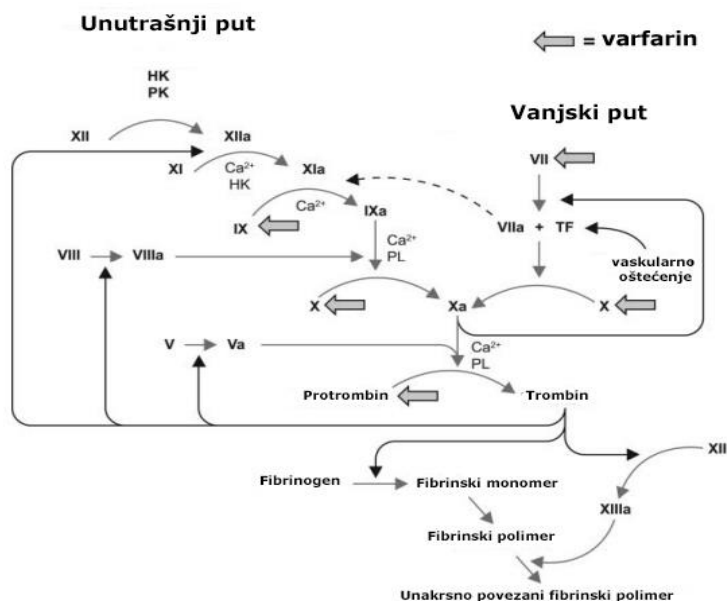
Povijest oralnih antikoagulanasa započinje 1920. godine u Sjevernoj Dakoti i Alberti, u Sjedinjenim Američkim Državama kada je otkrivena nova hemoragijska bolest koja je zahvatila stoku na tom području. Bolest je uzrokovala fatalno krvarenje u stoke, koje je nastupilo spontano ili nakon manjih ozljeda. Sumnja je pala na hranu koja je služila za hranjenje stoke, a sastavljena je bila većinom od slatke djeteline, lat. *Melilotus alba* i *Melilotus officinalis* (Slika 1). L.M. Rodenick iz Sjeverne Dakote dokazao je da slatka djetelina sadrži hemoragični faktor koji smanjuje aktivnost protrombina, no tek je 1940. godine skupina znanstvenika predvođena Karlom Linkom otkrila da je antikoagulans u slatkoj djetelini zapravo 3,3'-metilenbis(4-hidroksi kumarin). Sljedeći radovi Karla Linka uslijedili su sintezom varfarina 1948. godine koji je 1952. u SAD-u prvotno registriran kao rodenticid, a zatim je počelo njegovo korištenje 1954. godine kod ljudi. Ime varfarin (engl. warfarin) sastavljena je WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation) i nastavka *-arin* od kumarin (1).



**Slika 1.** Slatka djetelina - *Melilotus officinalis* (preuzeto: [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))

### 1.1.2. Antikoagulativni sustav i mjesto djelovanja varfarina

Koagulativni sustav sprječava krvarenje na mjestu oštećenja krvne žile formiranjem krvnog ugruška. Krvni se ugrušak stvara interakcijom tri komponente: stijenke krvnih žila, stanične komponente (pretežno trombocita u arterijskoj cirkulaciji i eritrocita u venskoj cirkulaciji) i faktora zgrušavanja plazme. Faktori zgrušavanja uključeni su u proteolitički kaskadni aktivacijski sustav koji rezultira stvaranjem trombina putem unutrašnjeg i vanjskog puta zgrušavanja. Trombin zatim pretvara topivi fibrinogen u netopivi fibrin koji stvara ugrušak. Pod normalnim homeostatskim uvjetima prekomjerno zgrušavanje spriječeno je putem nekoliko mehanizama, uključujući slijedeće: antitrombin III koji inhibira faktore IX, X, XI i XII i trombin, inhibitor faktora tkivnog puta koji inhibira faktor X, zatim protein C, protein S i trombomodulin kompleks koji inhibiraju faktore VIII i V i naravno fibrinolitički sustav. U atrijskoj fibrilaciji homeostatski balans je narušen kao rezultat zastoja krvi unutar lijevog atrija što rezultira stvaranjem ugrušaka. Uloga antikoagulansa je da povрати homeostazu (2) (Slika 2).



**Slika 2.** Koagulacijska kaskada i mjesto djelovanja varfarina (preuzeto: European Heart Journal Supplements 2005;7 (Supplement E): E15–E20).

### 1.1.3. Farmakologija varfarina

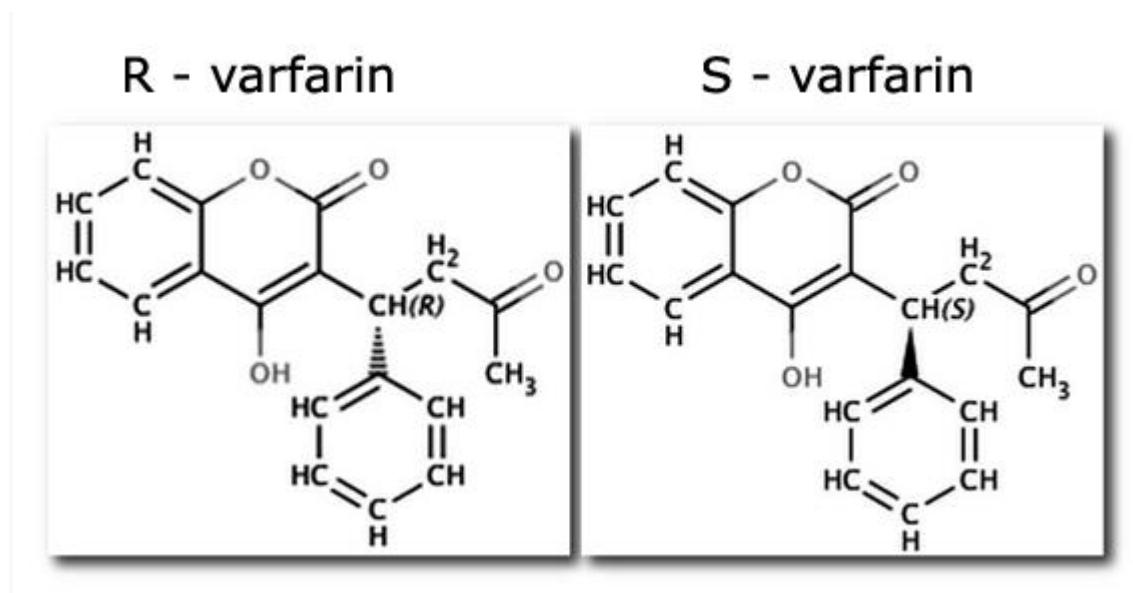
Varfarin je najpropisivaniji oralni antikoagulans u prevenciji i liječenju tromboembolijskih bolesti (1). Pretpostavka je da u Ujedinjenom Kraljevstvu 1% populacije i 8% populacije iznad 80 godina ima varfarin u svojoj terapiji (3).

#### 1.1.3.1. Struktura

Varfarin postoji u dvije enantiomerske aktivne forme (Slika 3.) i poznato je da je (S) enantiomer 5 do 6 puta aktivniji od (R) enantiomera iako se u kliničkom obliku nalazi u obliku racemata (4).

Kemijska formula:  $C_{19}H_{16}O_4$

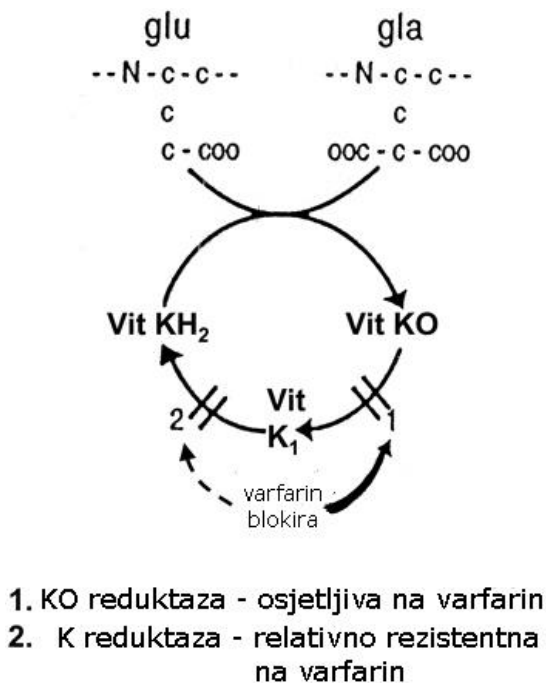
IUPAC ime: (R,S)-4-hidroksil-3-(3-okso-1-fenilbutil)-2H-kromen-2-on



**Slika 3.** Struktura (S) i (R) oblika varfarina (preuzeto:<http://www.chm.bris.ac.uk/>)

### 1.1.3.2. Mehanizam djelovanja varfarina

Varfarin blokira regeneraciju reducirane forme vitamina K koji je bitan koenzim u karboksilaciji glutamatskih ostataka u prokoagulantne oblike faktora II, VI, IX i X u koagulacijskoj kaskadi. To u konačnici dovodi do smanjene produkcije trombina i fibrina te inhibicije koagulacije (Slika 4).



**Slika 4.** Ciklus vitamina K (preuzeto: Hirsh J. et al.44 American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to Warfarin therapy. Circulation. 2003;107:1692–1711.)

Vitamin K<sub>1</sub> dobiven hranom reduciran je u vitamin KH<sub>2</sub> putem varfarin rezistentne vitamin K reduktaze. Vitamin KH<sub>2</sub> je zatim oksidiran u Vitamin K epoksid (Vit KO) u reakciji koja je povezana s karboksilacijom glutaminskih ostataka na koagulacijske faktore. Ovaj karboksilacijski korak potiče aktivnost koagulacijskih faktora II, VII, IX i X i regulatornih antikoagulatnih faktora proteina C i S. Vitamin KO je zatim reduciran u Vitamin K<sub>1</sub> u reakciji kataliziranoj Vitamin K ovisnom epoksid reduktazom (VKORC). Varfarin blokira VKORC i time sprečava stvaranje vitamina K<sub>1</sub> i vitamina KH<sub>2</sub>

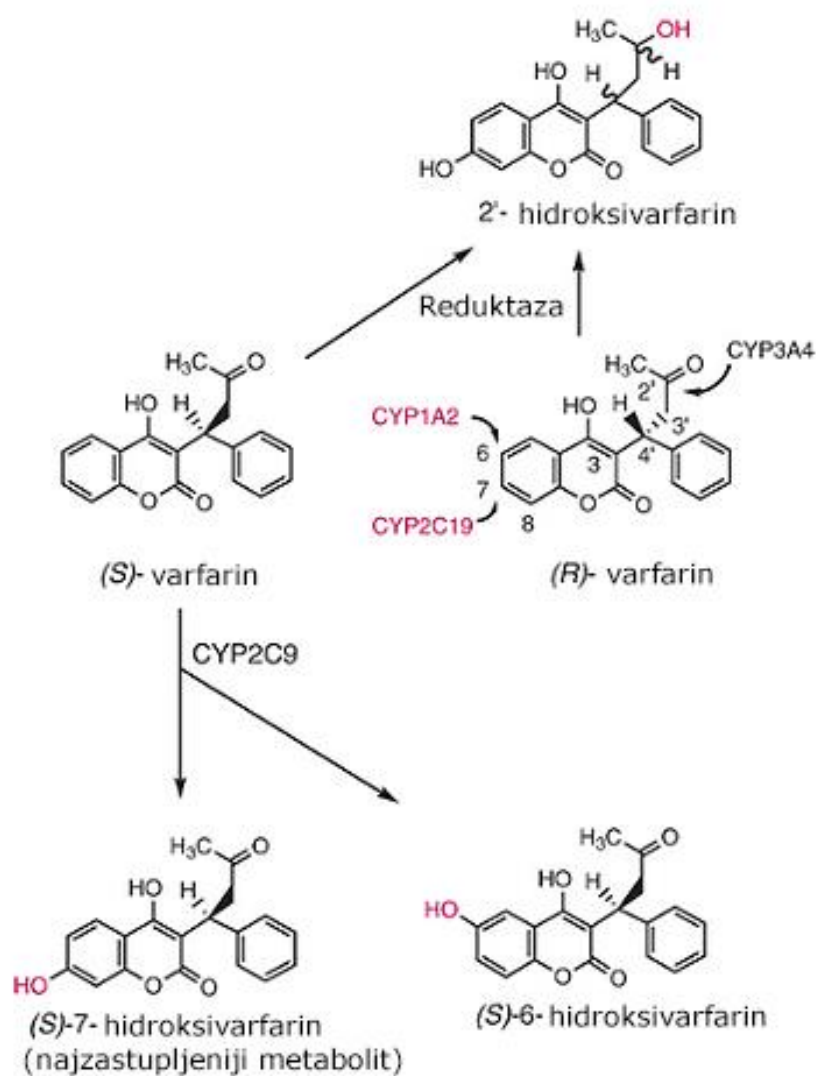
time što miče substrat (Vitamin  $KH_2$ ) potreban za karboksilaciju antikoagulatnih faktora. Vitamin  $K_1$  dobiven iz nutritivnog ili terapijskog izvora može nadjačati utjecaj varfarina zaobilaženjem KO reduktaze u formiranju vitamina  $KH_2$ .

Ovaj mehanizam djelovanja varfarina objašnjava njegov odgođeni učinak, jer se potpun učinak varfarina postiže tek nakon što se K-ovisni koagulacijski faktori metaboliziraju i izluče iz organizma. Stoga može proći i nekoliko dana do maksimalnog učinka varfarina zbog dugog poluvremena života K-ovisnih koagulacijskih faktora. Poluvrijeme života različitih koagulacijskih faktora se razlikuje npr. koagulacijski faktor II ima  $t_{1/2}$  60 sati, VII je 4-6 sati, IX 24 sata, X 48-72 sata, Protein C 8 sati, Protein S 30sati (5).

#### **1.1.3.3. Metabolizam varfarina**

Varfarin je brzo i gotovo potpuno ( $\sim 100\%$  bioraspoloživost) apsorbiran nakon oralne, intramuskularne, intravenozne ili rektalne administracije i u krvi postiže maksimalnu koncentraciju za 3 sata. Racemični varfarin ima poluvrijeme života u plazmi 36-42 sata, visoko je vezan na proteine plazme, primarno albumin (95% to 99%) i zbog toga ima nebrojeno interakcija s drugim lijekovima. Slobodna frakcija varfarina (koja nije vezana na proteine plazme) zapravo je aktivna komponenta, stoga svaki lijek koji istisne lijek s veznog mjesta albumina povećava koncentraciju slobodnog varfarina u plazmi i time povećava rizik za nuspojavama, odnosno krvarenjem (6). Jetreni CYP2C9 izoenzim odgovoran je za metaboliziranje (S)-varfarina u glavne inaktivne metabolite 6- i 7- hidroksivarfarine, dok CYP3A4 i CYP1A2 i CYP2C19 izoenzimi inaktiviraju manje aktivan (R) - varfarin koji daje 4'-, 6- i 8-hidroksivarfarine (Slika 5.) (7). Varfarin također prolazi u manjoj mjeri reduktivni metabolizam ketona na C-3 postraničnom lancu u farmakološki aktivnom diastereometričnom 2'-hidroksivarfarinu. U urinu se gotovo ne izlučuju nepromijenjene komponente. Očekivano, osobe s oštećenom jetrenom funkcijom pod većim su rizikom izražene

toksičnosti varfarina zbog smanjenog metabolizma i eliminacije (8). U populaciji postoje velike interindividualne razlike u aktivnosti CYP2C9, što dovodi do interindividualnih razlika u odgovoru na lijek, pa i mogućim štetnim ishodima (9).



**Slika 5.** Metabolizam varfarina (preuzeto: Lemke: Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.)

#### **1.1.4. Upotreba varfarina**

Varfarin je danas najkorišteniji oralni antikoagulans u prevenciji i liječenju tromboembolijskih bolesti. Učinkovit je u primarnoj i sekundarnoj prevenciji duboke venske tromboze i plućne embolije, postoperativnih tromboembolijskih komplikacija nakon većih kirurških zahvata, sistemskog embolizma u rizičnih kardiovaskularnih bolesnika s fibrilacijom atrijske, bolestima mitralnog zalistka i stanjima po implantaciji mehaničkih srčanih zalistaka, u prevenciji akutnog infarkta miokarda ili moždanog udara te recidiva infarkta miokarda ili moždanog udara (10).

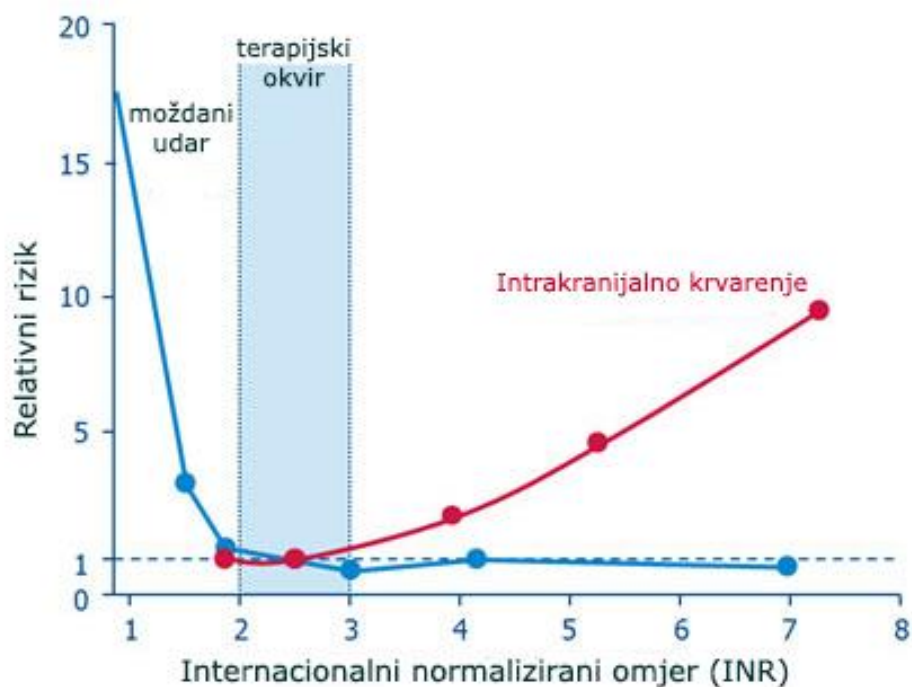
#### **1.1.5. Kontraindikacije varfarina**

Kontraindikacije za njegovu primjenu su brojne, iako često više relativne nego apsolutne te je potrebna individualna procjena rizika za svakog pojedinca. Preosjetljivost na bilo koju komponentu formulacije lijeka, prijetuća krvarenja (pacijenti koji krvare iz gastrointestinalnog trakta, respiratornog, genitalourinarnog, cerebralnog aneurizma, cerebrovaskularnog, kod spinalne punkture i ostalih dijagnostičkih ili terapijskih postupaka s rizikom krvarenja), nedavna operacija na oku ili CNS-u, nekontrolirana ili maligna hipertenzija, perikarditis ili perikardijalna efuzija, bakterijski endokarditis, nekontrolirani pacijenti sa stanjima visokog rizika neadherencije prema terapiji, eklampsija/preeklampsija, prijeteci pobačaj, trudnoća (osim kod žena s mehaničkim umjetnim zaliscima s rizikom tromboembolije) (11).



### 1.1.6. INR - Internacionalni normalizirani omjer

Antikoagulantni učinak varfarina mjeri se praćenjem protrombinskog vremena (PV) čije produljenje ovisi o redukciji jednog od triju o vitaminu K ovisnih čimbenika koagulacije: faktora II, VII i IX. Reagens koji se pri tome koristi je tromboplastin. Zbog različite osjetljivosti tromboplastina koji se koristi u različitim laboratorijima, svi tromboplastini trebaju biti označeni internacionalnim indeksom osjetljivosti u odnosu na referentni pripravak WHO čija je vrijednost 1. To se dogovorno izražava postignutim međunarodnim normaliziranim omjerom za protrombin upotrebom kratice INR (internacionalni normalizirani omjer, engl. International Normalized Ratio), s optimumom održavanja vrijednosti terapijskog INR-a između 2 i 3. Vrijednosti INR < 2 povećavaju rizik tromboemboličkih incidenata, a vrijednosti INR > 4 povećavaju rizik od krvarenja (Slika 6.) (12).



**Slika 6.** Terapijski okvir INR-a u terapiji varfarinom (preuzeto sa:

<http://www.atrialfibrillation.org.uk/>)

#### **1.1.6.1. Uvođenje varfarina u terapiju i kontrola INR**

Primjenjuje se peroralnim putem najčešće inicijalno fiksnom dozom od 5 ili 6 mg tzv. „loading“ dozom koja je oko 1,5 puta veća od procijenjene dnevne doze. „Loading“ doza procjenjuje se prema kliničkim parametrima, a primjenjuje se u trajanju 2 dana zbog bržeg postizanja antikoagulantnog učinka. Kasnije se doza mijenja ovisno o vrijednostima postignutog INR-a. U početku uvođenja terapije potrebne su česte kontrole vrijednosti INR-a radi postizanja i održavanja optimalnog antikoagulanog učinka i adekvatne terapijske doze, imajući u vidu i kliničke karakteristike bolesnika te moguće interakcije s drugim lijekovima. Kada se postigne optimalni antikoagulacijski učinak, kontrola vrijednosti INR-a vrši se najmanje jednom mjesečno (12).

#### **1.1.7. Komplikacije terapije varfarinom**

Glavni rizik u terapiji varfarinom jest krvarenje, s time da se rizik krvarenja povećava s intenzitetom antikoagulacije. Uski optimalni terapijski INR koji je postavljen u granicama vrijednosti 2-3 predstavlja najučinkovitiju antikoagulaciju s najmanjim rizikom krvarenja (13). Pacijenti stoga zahtijevaju redovite kontrole antikoagulacije i česte promjene doze za održavanje vrijednosti INR-a unutar terapijskog raspona. Najveći rizik krvarenja je u pacijenata koji istovremeno primaju antiagregacijsku terapiju, u osoba starijih od >65 godina, pacijenata koji su prethodno preboljeli moždani udar i koji imaju renalno oštećenje ili anemiju (14).

#### **1.1.8. Varijabilnost u odgovoru terapije varfarinom**

Poznat je uzak terapijski raspon varfarina s velikom interindividualnom osjetljivošću na lijek (razlike i do 20 puta u potrebnoj dozi) (15). Na djelovanje varfarina mogu utjecati poznati i nepoznati genetski faktori, lijekovi, hrana i različite bolesti. Varijabilnost u antikoagulatnom

odgovoru također je pod utjecajem netočnih laboratorijskih mjerenja, neadherencije pacijenta prema terapiji i nedostatku komunikacije liječnika - pacijenta.

#### 1.1.8.1. Interakcije hrana - varfarin

Ograničenje terapije varfarinom njegova je osjetljivost na promjene unosa vitamina K hranom. Vitamin K u hrani se najviše nalazi u obliku filokinona (vitamin K<sub>1</sub>) u biljnom materijalu koji se može naći u cvjetači, kupusu, brokuli, špinatu i morskim algama (16). Stoga, promjene u konzumaciji hrane bogate K<sub>1</sub> vitaminom mogu uzrokovati fluktuacije u antikoagulativnom odgovoru varfarina bez obzira na uzetu dozu lijeka.

#### 1.1.8.2. Interakcije dodaci prehrani - varfarin

Interakcije dodataka prehrane i varfarina su prikazane u Tablici 1.

**Tablica 1.** Prikaz dokazanih interakcija dodataka prehrani s varfarinom. Izvor: Lexicomp.

Dodatak prehrani	Utjecaj na vrijednosti INR i važnost interakcije	Mehanizam interakcije	Prijedlog praćenja terapije
Pčelinji prah	↑ INR Rizik C	Mehanizam interakcije nije u potpunosti razjašnjen, ali postoji nekoliko opisanih slučajeva u kojima se pretpostavlja da flavonoidi iz pčelinjih proizvoda mogu inhibirati CYP2C9.	Oprez pri primjeni većih doza matične mliječi i pčelinjih proizvoda kroz duži period.
Brusnica	↑ INR Rizik C	Postoji nekoliko opisanih slučajeva o krvarenju pacijenata na stabilnoj terapiji varfarina nakon početka terapije brusnicom. Mehanizam interakcije je moguća inhibicija CYP2C9 enzima.	Pratiti INR kod pacijenata koji počinju piti sok od brusnice u većoj količini.

Ginko Biloba	↑ antikoagulativni učinak Rizik D	Ekstrakti ginka inhibiraju agregaciju trombocita, time se povećava rizik krvarenja.	Izbjegavati istovremenu primjenu kad god je moguće.
Ginseng (američki, Panax i sibirski)	↓ INR Rizik C	Mehanizam nerazjašnjen, pretpostavlja se da ginseng inducira metabolizam varfarina.	Pratiti INR, može proći nekoliko dana ili tjedana prije nego se promjena u INR-u uoči.
Zeleni čaj	↑ INR Rizik C	Zeleni čaj posjeduje antitrombotski učinak, ali teško je predvidjeti u kojoj količini može imati utjecaja.	Pratiti INR ukoliko se mijenjaju navike u pijenju zelenog čaja.
Alfalfa, Anis, Borovnica, Fukus, Bromelain, Mačja kandža, Celer, Kamilica, Kordiceps, Kineska anđelika, Noćurak, Piskavica, Buhač, Đumbir, Češnjak, Sjemenke grožđa, Guggul, Kesten, Hren, Crvena djetelina, Reishi, SAME (S-adenozilmetionin), Slatka djetelina, Taurin, Kurkuma, Bijela vrba	↑ INR Rizik D	Mnoge biljke sadrže spojeve koji mogu uzrokovati krvarenje bilo inhibiranjem procesa koagulacije ili zato što biljke sadrže kumarinu slične spojeve koji mogu imati antikoagulativni učinak.	Istovremena primjena bilja koja posjeduju antikoagulacijski ili antitrombotski učinak treba izbjegavati. Ukoliko se zajedno primjenjuju pratiti moguće nuspojave i vrijednosti INR.
Multivitamini A i E	↑ INR Rizik C	Vitamini A i E u visokim dozama mogu povećati antikoagulativnu učinkovitost.	Pratiti INR pri istovremenoj primjeni visokih doza multivitamina.
Vitamin K, Folna kiselina	↓ INR Rizik C	Vitamin K i moguće folna kiselina smanjuju antikoagulativni učinak. Neki pojedinci osjetljivi su na taj učinak.	Pratiti terapiju.
Omega 3 masne kiseline	↑ antikoagulativni	Omega 3 masne kiseline mogu smanjiti agregaciju trombocita	Pratiti terapiju.

	učinak Rizik C	i produžiti vrijeme krvarenja neovisno o lijekovima.	
Gospina trava	↓ INR Rizik D	Aktivna komponenta gospine trave hipericin je induktor CYP enzima i može utjecati na smanjenje učinka varfarina.	Izbjegavati istovremenu primjenu gospine trave na pacijentima koji su na terapiji varfarinom.

Objašnjenje skraćenica: **Rizik A** = Nema interakcije, **Rizik B** = Nije potrebna promjena terapije, **Rizik C** = Potrebno praćenje terapije, **Rizik D** = Potrebna izmjena režima, **Rizik X** = Izbjegavati kombinaciju, **INR** = Internacionalni normalizirani omjer, **CYP** = Citokrom P450.

### 1.1.8.3. Interakcije lijekovi - varfarin

Antikoagulatni odgovor varfarina pod utjecajem je farmakokinetičkih, uključujući interakcije lijekova koje utječu na razinu apsorpcije i metabolizma, te farmakodinamskih faktora koji utječu na hemostatsku ravnotežu koncentracije lijeka u organizmu.

Neki lijekovi mogu utjecati na smanjenje gastrointestinalne apsorpcije varfarina i time smanjiti antikoagulatni učinak dok drugi lijekovi mogu potencirati ili inhibirati antikoagulatni učinak kroz interakciju s metabolizmom lijeka, s time da je inhibicija metabolizma S-varfarina od većeg kliničkog značaja nego R-varfarina, jer je S-varfarin 5 puta potentniji antagonist vitamina K. Klinički značajne interakcije varfarina i ostalih lijekova prikazane su u Tablici 2.

**Tablica 2.** Klinički značajne interakcije varfarina s lijekovima. Izvor: Lexicomp.

Lijek	Utjecaj na vrijednosti INR i važnost interakcije	Mehanizam interakcije	Očekivani nastup interakcije	Prijedlog praćenja terapije
Acetaminofen (paracetamol)	↑ INR Rizik C	Paracetamol može povećati antikoagulatni učinak varfarina što je uočeno pri	2-5 dana	Pratiti INR kada se započinju ili prestaju uzimati veće doze

		dozama većim od 2g/dan uzimano kroz nekoliko dana u kontinuitetu.		paracetamola.
Alopurinol	↑ INR Rizik D	Alopurinol može povećati antikoagulativni učinak varfarina.	3-5 dana	Pratiti INR kod početka ili prestanka uzimanja lijeka.
Amiodaron	↑ INR Rizik D	Inhibicija metabolizma varfarina i hipertireodizam uzrokovan kroničnim korištenjem amiodarona može povećati osjetljivost na varfarin.	3-7 dana	Pratiti INR pri početku terapije, razmotriti smanjenje doze varfarina 30- 50% pri uvođenju amiodarona u terapiju.
Androgeni hormoni	↑ INR Rizik D	Androgeni hormoni mogu povećati antikoagulativni učinak varfarina.	2>dana	Pratiti INR i podestiti dozu varfarina.
Antitireoidni lijekovi (tireostatici)	↓ INR Rizik D	Karbamizol, metamizol, propiltiouracil. Antikoagulantni odgovor može biti povećan u hipertireoidnih pacijenata, a smanjen u hipotireoidnih. Predložen mehanizam je da hipertireoidni pacijenti brže metaboliziraju faktore zgrušavanja.	Unutar 2 tjedna	Pratiti INR prilikom uvođenja tireostatika u terapiju ili kod povećanja doze.
Antidepresivi (SSRI, SNRI)	↑ antikoagulativni učinak Rizik C	SSRI mogu djelovati antitrombocitno. Postoje case-control studije koje govore o povećanom riziku krvarenja kroz istovremeno korištenje SSRI/SNRI i varfarina. Interaktanti: citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, vilazodone, vortiksetin.	3-7 dana	Pratiti znakove krvarenja, po potrebi mjeriti INR.

Atazanavir	↑ INR Rizik C	Atazanaivir može povećati koncentraciju varfarina u krvi (predloženi mehanizam je inhibicija putem CYP3A4).	Odgođena	Praćenje INR prilikom uvođenja, mijenjanja doze ili prestanka uzimanja atazanavira.
Azatiopirin	↓ INR Rizik C	Azatiopirin može smanjiti antikoagulativni učinak varfarina.	1-3 dana	Pratiti INR prilikom uvođenja azatiopirina u terapiju.
Barbiturati	↓ INR Rizik D	Indukcija metabolizma varfarina.	Odgođena	Pratiti INR nakon početka terapije barbiturata, očekivana potreba za povećanjem doze varfarina je 30-60%.
Cimetidin	↑ INR Rizik D	Cimetidin povećava antikoagulativni učinak varfarina, predloženi mehanizam jest inhibicija metabolizma varfarina.	3-5 dana	Pratiti dozu pri započinjanju cimetidina, razmotriti drugi H2 ili PPI blokator.
Dabigatran	↑ antikoagulatni učinak antikoagulansa Rizik X	Kombinirano korištenje antikoagulansa povećava rizik za krvarenjem i treba izbjegavati u većini slučajeva.	-	
Fenotioin	↑ antikoagulatni učinak Rizik D	Fenitoin se isprva veže na ista vezna mjesta na proteinima plazme i povećava slobodnu koncentraciju varfarina u krvi, a zatim i inducira CYP enzime.	Početak:1-3 dana Potpuno vidljiv učinak: 2-4 tjedna	Pratiti INR pri započinjanju terapije fenitoinom, i pratiti INR kroz prvih 1-2 mjeseca terapije.
Fenofibrat	↑ INR Rizik D	Mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, ali moguća inhibicija CYP2C9 što dovodi do porasta koncentracije varfarina u krvi.	5-10 dana	Pratiti INR, razmotriti smanjenje doze do 40%.

Flukonazol	↑ INR Rizik D	Flukonazon je potentni inhibitor CYP2C9 i srednje jaki inhibitor CYP2A4.	2-3 dana	Smanjenje doze 10-20% uz dodatno praćenje INR.
Fluorouracil	↑ INR Rizik D	Fluorouracil smanjuje aktivnost CYP2C9 enzima s time da sje inhibicija vezana uz dozu i broj ciklusa fluorouracila.		Pratiti INR i znakove krvarenja. Podesiti dozu nakon svakog ciklusa fluorouracila.
Inhibitori HMG-CoA reduktaze	↑ INR Rizik C	Inhibicija putem CYP2C9. Interaktanti: fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin (iznimka atorvastatin).	1-3 tjedna	Pratiti INR, podesiti dozu po potrebi.
Imatinib	↑ INR Rizik D	Imatinib je inhibitor CYP3A4 i CYP3A9.	-	Prijeći na niskomolekularni heparin ili standardni heparin je preporuka proizvođača.
Itrakonazol i ketokonazol	↑ INR Rizik C	Inhibicija metabolizma varfarina putem CYP2C9 i CYP3A4 enzima.	2-5 dana	Pratiti INR i po potrebi smanjiti dozu varfarina.
Karbamazepin	↓ INR Rizik D	Karbamazepin može smanjiti koncentraciju varfarina 50%. Mehanizam nerazjašnjen u potpunosti ali pretpostavka je da karbamazepin inducira metaboličke enzime.	10-35 dana	Pratiti INR pri početku terapije ili završetku terapije karbamazepinom. Očekivati potrebu za mogućim povećanjem doze varfarina 50-100%.
Kapecitabin	↑ INR Rizik D	Kapecitabin može povećati koncentraciju varfarina u krvi putem inhibicije CYP2C9.		Pratiti INR i podesiti dozu varfarina.
Kinolonski antibiotici	↑ INR Rizik C	Case reportovi dokazuju povezanost, ali kontrolirane studije nisu uspjele razjasniti	2-5 dana	Pratiti INR.



		mehanizam. Interaktanti: ciprofloksacin, levofloksacin, norfloksacin, ofloksacin, nalidiksinska kiselina.		
Klopidogrel	Nema utjecaja na INR, ali ↑ rizik krvarenja Rizik D	Antitrombocitni klopidogrel združen s antikoagulativnim varfarinom može utjecati na povećan rizik krvarenja.	~2 sata	Pratiti moguće krvarenje.
Kontraceptivi (estrogeni i progesteroni)	↓ INR ↑ antikoagulacija Rizik D	Nerazjašnjeni mehanizmi. Estrogeni i progesteroni mogu povećati izlučivanje varfarina i mogu povećati koncentraciju/aktivnost nekih faktora zgrušavanja u krvi.	2-7 dana	Općenito je prihvaćeno stajalište da kombinaciju oralnih kontraceptiva i varfarina treba izbjegavati zbog rizika tromboembolijskih poremećaja.
Lanzoprazol	↑ INR Rizik C	Predloženi mehanizam je inhibicija CYP2C19 and CYP3A4. Lanzoprazol je potentni inhibitor CYP2C19 dok za ostale PPI nedostaje povezanosti.	2-7 dana	Pratiti INR i moguća krvarenja.
Leflunomid	↑ INR Rizik C	Predloženi mehanizam je inhibicija CYP2C9 putem leflunomida. Leflunomid može uzrokovati hematuriju, što čini dodatni rizik za krvarenjem.	2-10 dana	Pratiti INR prilikom uvođenja ili ukidanja leflunomida iz terapije.
Makrolidni antibiotici	↑ INR Rizik C	Predloženi mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 putem makrolida koji uključuje azitromicin, eritromicin, klaritromicin, telitromicin.	3-7 dana	Pratiti INR prilikom početka terapije makrolidima, pratiti kofaktore koji dodatno utječu na smanjenje INR-a (smanjen apetit, vrućica).
Metronidazol	↑ INR	Mehanizam je nerazjašnjen	3-5 dana	Razmotriti promjenu

	Rizik D	u potpunosti, metronidazol je slabi inhibitor CYP2C9 enzima.		terapije metronidazola, ukoliko nije moguće, pratiti INR.
Mikonazol (oralni, topički, vaginalni)	↑ INR Rizik D	Mikonazol je snažni inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.	2-5 dana	Izbjegavati istovremenu primjenu. Ukoliko je neizbježno, empirijski smanjiti dozu varfarina 10-20% i pratiti INR.
NSAID	↑ rizik krvarenja, nema utjecan na INR	Većina NSAID utječe na trombocitnu funkciju. Interaktanti: diklofenak, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, mefenaminska kiselina, meloksikam, naproksen, piroksikam.	3-7 dana	Pacijentima na varfarinu nije preporučljivo započeti korištenje NSAID na svoju ruku, pratiti moguće simptome krvarenja i razmotriti paracetamol kao alternativu.
Orlistat	↑ INR Rizik C	Smanjena apsorpcija vitamina topljivih u mastima također smanjuje i apsorpciju vitamina K.	-	Pratiti INR.
Propafenon	↑ INR Rizik C	Propafenon je srednje jaki inhibitor metabolizma R varfarina, i slabi inhibitor CYP3A4 (metabolizma S varfarina)	2-5 dana	Pratiti INR kod započinjanja terapije propafenonom, promjena doze ili prestajanja
Qvetiapiin	↑ INR Rizik C	Predloženi mehanizmi su kompetitivna inhibicija metabolizma varfarina.	7-14 dana	Pratiti INR i moguće simptome krvarenja.
Ranitidin	↑ INR Rizik C	Nepoznati mehanizam (ranitidin za razliku od cimetidina nije inhibitor CYP enzima).	1-2 tjedna	Pratiti INR pri početku terapije ranitidinom (razmotriti famotidin kao zamjenu).
Rifampicin	↓ INR	Rifampicin je induktor CYP	1-3 tjedna	Pratiti INR pri

	Rizik C	enzima, time povećava metabolizam i izlučivanje varfarina.		početku i završetku terapije rifampicinom.
Rivaroksaban	↑ rizik krvarenja Rizik X	Nema farmakokinetičke interakcije, već je učinak čisto aditivan.		Izbjegavati kombinaciju
Salicilati (Acetilsalicilna kiselina)	↑ Antikoagulativni učinak Rizik D	Ireverzibilna inhibicija trombocitne funkcije povećava rizik krvarenja.	1-3 dana	Ukoliko se koriste niske doze salicilata (80-325mg/dan) potrebno pojačano praćenje znakova krvarenja. Protiv bolova nije preporuka uzimati ASK po potebi (alternativa paracetmol)
Streptokinaza	↑ Antikoagulativni učinak Rizik X	Povećan rizik krvarenja pri istodobnoj primjeni		Izbjegavati istovremenu primjenu
Sukralfat	↓ INR Rizik D	Sukralfat može smanjiti apsorpciju varfarina.		Primjeniti varfarin 2 sata prije ili 6 sati iza sukralfata.
Sulfonamidni derivati	↑ Antikoagulativni učinak Rizik D	Postoji nekoliko predloženih mehanizama: sulfonamidi se natječu za vezna mjesta proteina plazme, sulfonamidi uništavaju GI floru zaslužnu za stvaranje vitamina K ili sulfonamidi inhibiraju metabolizam varfarina putem CYP2C9. Interaktanti: sulfadiazin, sulfadoksin, sulfametoksazol, sulfisoksazol.	2-5 dana	Smanjiti empirijski dozu varfarina za 10-20% prilikom uvođenja sulfonamidnog antibiotika i dalje pratiti INR.
Sulfasalazin	↓ INR Rizik C	Nepoznati mehanizam.		Oprez prilikom uvođenja sulfasalazina u

				terapiju ili promjeni doze.
Sulfoniluree	↑ Antikoagulativni učinak Rizik C	Predloženi mehanizam jest kompeticija za hepatički metabolizam putem CYP2C9. Interaktanti: Klorpropamid, gliklazid, glimepirid, glipizid, gliburid, tolazamid, tolbutamid		Pratiti povećani antikoagulativni učinak ukoliko je terapija sulfonilureama započeta/prekinuta. Također pratiti mogući povećani učinak sulfonilureja ukoliko je terapija varfarinom započeta/prekinuta.
Tamoksifen	↑ INR Rizik X	Tamoksifen je potentni inhibitor CYP2C9.		Izbjegavati istovremenu primjenu ili drastično smanjiti dozu varfarina.
Tetraciklini	↑ INR Rizik C	Predloženi mehanizmi: smanjenje GI flore zadužene za pretvaranje vitamina K. Interaktanti: doksiciklin, minociklin, tetraciklin.	2-5 dana	Iako najčešće prođe bez posljedica, pratiti moguće znakove krvarenja.
Tramadol	↑ INR Rizik C	Nepoznati mehanizam	3-7 dana	Pratiti promjene u INR nakon što je tramadol uveden u terapiju.
Urokinaza	↑ Antikoagulativni učinak Rizik X	Povećan rizik krvarenja pri istodobnoj primjeni.		Izbjegavati istovremenu primjenu.
Vorapaksar	↑ Antikoagulativni učinak Rizik X	Povećan rizik krvarenja pri istodobnoj primjeni.		Izbjegavati istovremenu primjenu.
Vorikonazol	↑ INR Rizik C	Vorikonazol je snažni inhibitor CYP2C9 i CYP2C19 i	3-7 dana	Pratiti INR pri početku/završetku

		srednje jaki inhibitor CYP3A4		terapije vorikonazolom. Razmotriti empirijsko sniženje doze 25-30%.
--	--	----------------------------------	--	---

Objašnjenje skraćenica: **Rizik A** = Nema interakcije, **Rizik B** = Nije potrebna promjena terapije, **Rizik C** = Potrebno praćenje terapije, **Rizik D** = Potrebna izmjena režima, **Rizik X** = Izbjegavati kombinaciju, **INR** = Internacionalni normalizirani omjer, **CYP** = Citokrom P450, **NSAID** = nesteroidni protuupalni lijekovi, **IPP** = inhibitori protonske pumpe, **SSRI** = selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, **SNRI** = selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalin, **HMG-CoA** = inhibitora *HMG CoA* reduktaze (statini), **H2 blokatori** = antagonisti histaminskih H2 receptora.

#### 1.1.8.4. Genetski utjecaj i utjecaj okoliša

Genetski polimorfizam očituje se čak u zamjeni jedne aminokiseline u enzimu CYP2C9 koja može utjecati na metaboličku aktivnost enzima i povećati rizik krvarenja (17). Divlji tipovi CYP2C9 (CYP2C9 \*1) imaju barem 5 alelnih varijacija (CYP2C9\*2–CYP2C9\*6) koje su etnički različite. CYP2C9\*2 i CYP2C9\*3 znatno se nalaze u bijeloj populaciji, dok je CYP2C9\*4 prisutan samo u Japanskoj populaciji, a CYP2C9\*5 i CYP2C9\*6 su prisutni među Afro-Amerikancima (18). Kod pojedinih bolesnika za očekivati je da će varijanta CYP2C9\*2 te poglavito varijanta CYP2C9\*3 znatno utjecati na potrebnu dozu varfarina (19). U usporedbi s homozigotnim nositeljima CYP2C9\*1, procijenjeno je da bolesnici homozigotni za CYP2C9\*3 trebaju 3,3 puta niže srednje doze varfarina kako bi postigli iste vrijednosti INR-a, dok su nositelji alela \*2 i heterozigotni bolesnici svrstani između tih vrijednosti (20).

Rezistencija na varfarin rijetka je i tim pacijentima je potrebna doza varfarina 5 do 20 puta veća od uobičajene za postizanje antikoagulatnog učinka. Ona je povezana s rezistencijom na ciljno mjesto djelovanja antikoagulansa na vitamin K ovisnoj epoksid reduktazi (VKORC1) koju kodira homonimni gen VKORC1. VKORC1 je identificiran 2004. godine. Rost i sur. su identificirali gen VKORC1 u četirima neovisnim obiteljima članovi kojih su bili otporni na varfarin. Jedan bolesnik trebao je više od 17 mg/dan varfarina kako bi postigao dostatnu antikoagulaciju, dvoje drugih trebalo je oko 40 mg/dan, dok četvrti bolesnik nije odgovarao ni na koju dozu varfarina. Analiza je potvrdila da su oni nositelji rijetkih mutacija VKORC1 (21, 22).

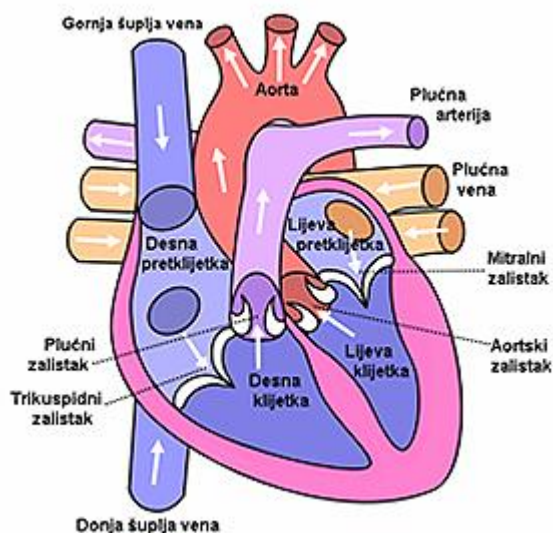
Pušenje cigareta može inducirati aktivnost CYP1A2, odgovornog za metabolizam R-varfarina. S povećanim pušenjem, CYP1A2 inducira svoj metabolizam, što zahtjeva povećanje doze. Tijekom dužih perioda nepušenja, aktivnost enzima se smanji, također i potreba za varfarinom. Stoga, promjena u navici pušenja može utjecati na antikoagulatni odgovor varfarina. Nakon prestanka pušenja, trebalo bi pratiti vrijednosti INR-a pacijenata i smanjiti dozu ovisno o potrebi (23). Povremena konzumacija manje količine alkoholnih pića nema utjecaja na promjenu INR-a, dok je učinak velikih količina alkohola nedovoljno istražen. Kronična konzumacija alkoholnih pića može imati utjecaja na produženje poluvrijemena života varfarina bez utjecaja na vrijednosti INR (24).

## 1.2. Fibrilacija atrija

---

Fibrilacija atrija najčešća je srčana aritmija za koju se zna da je udružena s povišenim morbiditetom i mortalitetom, prvenstveno zbog cerebrovaskularnih tromboembolijskih incidenata i srčane dekompenzacije. Česta je aritmija u populaciji i incidencija se povećava s godinama. Fibrilacija atrija istovremeno je neovisni rizični čimbenik s relativnim rizikom 5-7 puta za nastanak moždanog udara od čega je 18-20 puta povećan rizik za nastanak moždanog udara među bolesnicima s fibrilacijom atrija i mehaničkim mitralnim valvulama (25). Često je povezana sa strukturalnim srčanim bolestima, iako značajan broj pacijenata (čak jedna trećina) nema detektiranu srčanu bolest. Lijek izbora za primarnu i sekundarnu prevenciju tromboembolijskih incidenata je varfarin (26).

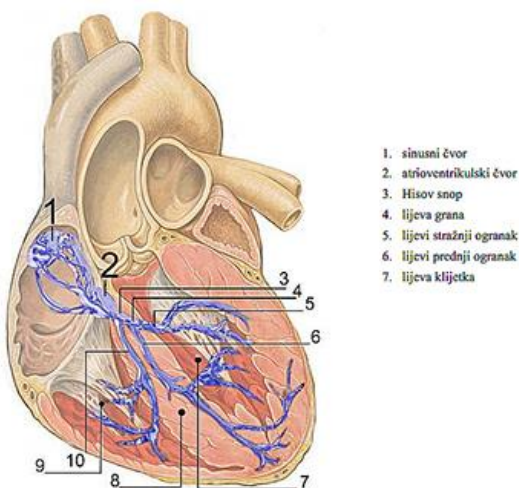
### 1.2.1. Građa srca



**Slika 7.** Građa srca (izvor: hr.wikipedia.org)

### 1.2.1.1. Fiziologija provodnog sustava srca

Prva sastavnica provodnog sustava srca sinoatrijski je čvor (SA čvor), smješten na spoju desnog atrija i gornje šuplje vene koja ima sposobnost inicijacije električnog impulsa tako da je on zapravo prirodni elektrostimulator. Druga važna struktura provodnog sustava srca je atrioventrikulski čvor (AV čvor) koji u električnom smislu spaja atrijske s ventrikulima. Kao i SA čvor pod jakim je utjecajem autonomnog živčanog sustava. Iz AV čvora izlazi snop staničnih vlakana koji čine Hisov snop. Uloga Hisovog snopa daljnje je provođenje električnih impulsa na lijevi i desni ventrikul. Za razliku od SA i AV čvora ova struktura pod slabijim je utjecajem autonomnog živčanog sustava. U funkcionalnom smislu rađanje električnog impulsa odvija se u SA čvoru. AV čvor služi kao kontrolor frekvencije ventrikula tako da omogućava punjenje ventrikula nakon atrijske kontrakcije zadržavajući električni impuls na nekoliko milisekundi da bi ga propustio nakon punjenja ventrikula i tako omogućio optimalnu ventrikulsku kontrakciju. Ova njegova funkcija kontroliranja frekvencije ventrikulske kontrakcije dolazi do izražaja kod supraventrikulskih poremećaja ritma kao što je fibrilacija atrijske te na taj način sprečava izrazito brzo podraživanje ventrikula (27).



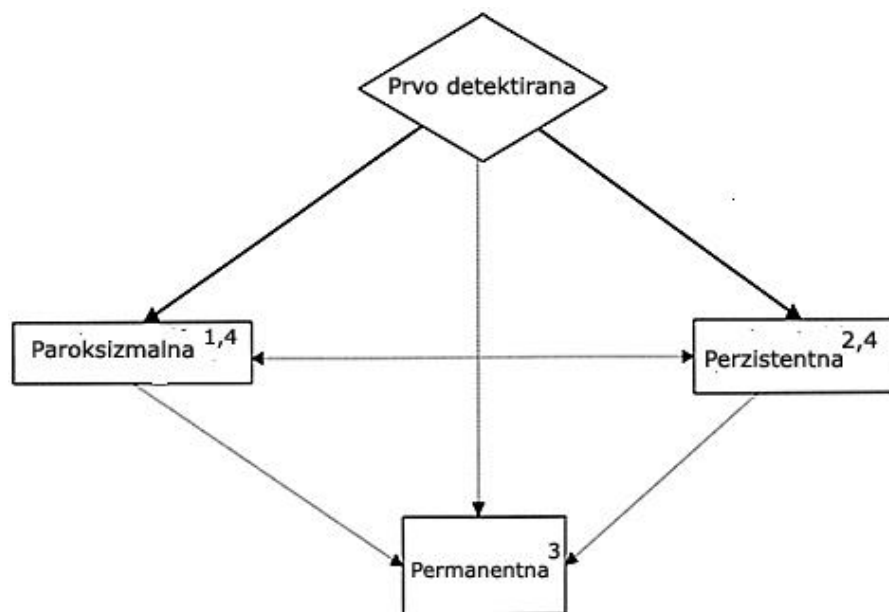
**Slika 8.** Anatomija provodnog sustava srca (izvor: en.wikipedia.org)



### 1.2.2. Klinički aspekti fibrilacije atrijske

Fibrilacija atrijske (FA) supraventrikularna je tahiaritmija karakterizirana brzim nekontroliranim aktivacijama atrijske s pogoršanjem atrijske mehaničke funkcije. Fibrilacija atrijske ima nekoliko kliničkih manifestacija i klasifikacija je korisna u kliničkoj kontroli. ACC/AHA/ESC (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines i the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines) preporučuje sljedeću vremensku klasifikaciju koja po epizodi traje dulje od 30 sekundi (28):

1. Paroksizmalna FA: epizode počinju i prestaju samostalno, najčešće traju manje od 24 sata, ali mogu trajati do 7 dana.
2. Perzistentna FA: Epizode traju duže od 7 dana i zahtijeva prekid kardioverzijom ili lijekovima.
3. Permanentna FA: Zabilježene su dugotrajne ponovljene epizode, a prekid je ili nije pokušan.

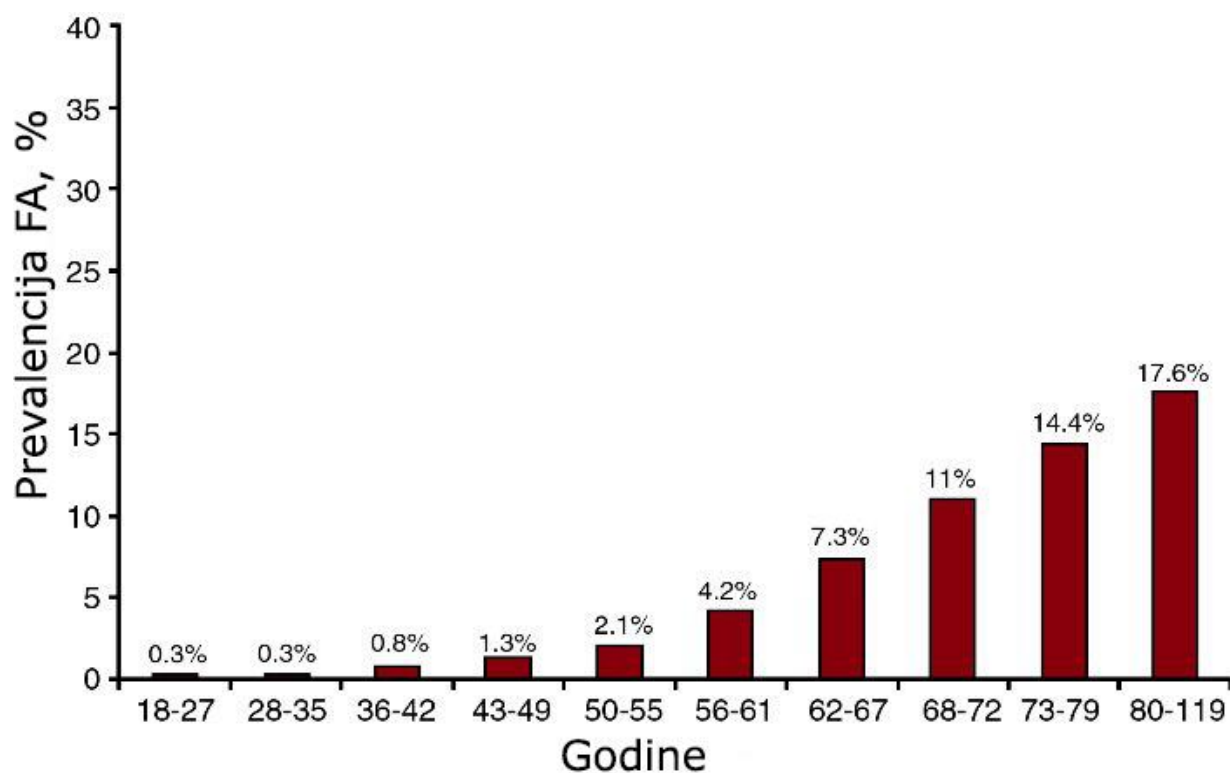


**Slika 9.** Klasifikacija fibrilacije atrijske: 1. epizode koje obično traju 7 dana ili manje (najčešće manje od 24 sati); 2. epizode koje obično traju dulje od 7 dana; 3. kardioverzija nije uspjela ili nije pokušana i 4. paroksizmalne i perzistentne fibrilacije atrijske mogu biti recidivirajuće.

(izvor:ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation).

### 1.2.3. Prevalencija i epidemiologija

Prevalencija fibrilacije atrijske u svijetu je od 0.4% do 1% i povećava se s godinama (29). Unazad 20 godina postoji povećanje prijema u bolnicu zbog FA, a faktori koji su pridonijeli tome uključuju starenje populacije, povećana prevalenciju kroničnih srčanih bolesti i učestalije dijagnoze što čini FA ekstremno skupi javnozdravstveni problem. Od ukupnih troškova FA, troškovi hospitalizacije čine glavni (50%), zatim slijede lijekovi i troškovi praćenja antikoagulantne terapije (20%), a ostalo su troškovi posjeta liječniku i specijalistu (30).



**Slika 10.** Prevalencija fibrilacije atrijske po dobnim skupinama (izvor: Barrios V, Calderón A, Escobar et al. Patients With Atrial Fibrillation in a Primary Care Setting: Val-FAAP Study. Rev Esp Cardiol. 2012;65:47-53.).

#### **1.2.4. Prognoza fibrilacije atrijske**

Fibrilacija atrijske je povezana s dugoročnim povećanim rizikom od moždanog udara i srčanog zatajenja (31). Smrtnost u pacijenata s fibrilacijom atrijske dvostruko je veća nego u pacijenata s normalnim sinusnim ritmom (32). Srčano zatajenje promovira fibrilaciju atrijske, a fibrilacija atrijske pogoršava srčano zatajenje, tako da osobe koje razviju jedno od ovih dvaju stanja s vremenom razviju i drugo, te imaju lošu prognozu (33). Jedan od svakih 6 moždanih udara javlja se kod pacijenata s FA (34). Rizik od moždanog udara raste s dobi. U Framingham studiji dobiveni su rezultati da je rizik moždanog udara koji se pripisuje FA 1.5% za bolesnike u dobi 50-59 i 23.5% u dobi od 80 do 89 (35).

#### **1.2.5. Uzroci fibrilacije atrijske**

Uzroci FA mogu biti reverzibilni poput alkohola, operacije, perikarditisa, miokarditisa, plućne embolije ili drugih plućnih bolesti, hipertireodizma i drugih metaboličkih simptoma. U tim slučajevima izlječenje prvotne bolesti najčešće otklanja simptome FA (28). FA bez poznate bolesti srca čini otprilike 30-45% svih slučajeva paroksimalne FA i 20-25% slučajeva perzistentne FA i najčešće se javlja u mlađih pacijenata bez osnovne bolesti (36). Iako se FA može pojaviti bez osnovne srčane bolesti u starijih osoba, promjene u strukturi i funkciji srca koje prate starenje može biti povezano s FA (28). Stanje pretilosti povezano je s FA te postoji povećanje lijevog atrijske sukladno povećanju BMI (Body Mass Index=Indeks tjelesne težine), a redukcijom težine smanjuje se i dilatacija lijevog atrijske što je povezano s FA (37). Specifična kardiovaskularna stanja povezana su s FA, a uključuju valvularnu srčanu bolest (najčešće mitralnu), srčano zatajenje, koronarnu srčanu bolest, hipertenziju, posebice kada je prisutna lijeva ventrikularna hipertrofija. FA može biti povezana sa srčanom kardiomiopatijom, kongenitalnim srčanim bolestima i drugim srčanim bolestima poput prolapsa mitralne vavule sa ili bez mitralne regurgitacije, kalcifikacije mitralnog

zaliska i idiopatske dilatacije desnog atrija. FA se često nalazi i u pacijenata s apnejom za vrijeme spavanja (28). Utjecaj autonomnog živčanog sustava igra važnu ulogu u nastajanju FA, te fluktuacije u tonu autonomnog živčanog sustava koja se mjeri u varijabilnosti srčanog ritma, preteča je nastanku FA (38).

#### **1.2.6. Patologija fibrilacije atrija**

Pacijenti s FA imaju strukturalne promjene miokarda atrija potvrđene elektronskim mikroskopom. Najčešća patoanatomska promjena u FA je fibroza atrija s gubitkom atrijalnog mišića. Histološke pretrage u tkivu atrija pokazuju fibrozne nakupine uz normalno tkivo što može imati utjecaja na nehomogenost u provođenju električnog signala (39).

##### **1.2.6.1. Hemodinamske posljedice FA i protrombinski učinak**

FA ima promijenjenu hemodinamiku povezanu s gubitkom atrijske kontrakcije i ventrikulske sinkronije, a također je prati iregularan i brz ventrikulski ritam (40). Ove su promjene posebno važne kod pacijenata s ventrikularnom disfunkcijom, dijastoličkom disfunkcijom ili mitralnom stenozom. U tim slučajevima, srčana funkcija ovisi o dužoj dijastoli i aktivnijem ventrikularnom punjenju nego u zdravom srčanom ritmu (41). Gubitak atrijske kontrakcije dovodi do zastoja protoka krvi i izraženije je u lijevom atriju koje je učestalo mjesto stvaranja tromba. Zastoj krvi prati hiperkoagulacija, povećana koncentracija fibrinogena i fibrina i disfunkcija endotela. Sve tri navedene komponente vjerojatno doprinose protrombinskom stanju koje prati FA (42).

### 1.2.7. Terapija fibrilacije atrijske

Terapija FA ima tri cilja: kontrolu frekvencije, korekciju ritma i prevenciju tromboembolijskih incidenata.

Kontrola frekvencije vrši se jer FA s nekontroliranom ventrikularnom frekvencijom vodi do teškog, ali reverzibilnog kongestivnog srčanog zatajenja (28). Druga strategija liječenja je korekcija ritma u održavanju sinusnog ritma (43) što se može postići električno ili farmakološki. Kronično održavanje sinusnog ritma ostaje izazov, jer farmakološka terapija nije kurativna i antiaritmici imaju potencijal da budu dodatno toksični. Lijek izbora za primarnu i sekundarnu prevenciju tromboembolijskih incidenata je varfarin. Čimbenici rizika koji povećavaju rizik tromboembolijskih incidenata i nastanak kardioembolijskog moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijske su:

- a) veliki rizik: veliki prethodni moždani udar, tranzitorna ishemička ataka, plućna embolija mitralna stenoza, umjetni zalisci.
- b) srednji rizik: dob > 75 godina, hipertenzija, zatajenje srca, ejekcijska frakcija lijevog ventrikula  $\leq 35\%$
- c) niski rizik: žene, dob 65-74 god, tireotoksikoza.

U prisutnosti bilo kojeg velikog rizičnog čimbenika ili u slučajevima postojanja više od jednog srednjeg rizičnog čimbenika indicirana je preventivna primjena varfarina, u slučajevima prisutnosti jednog srednjeg rizičnog čimbenika preporučuje se primjena aspirina ili varfarina, a ukoliko nema rizičnog čimbenika preporučuje se antiagregacijska terapija aspirinom u pacijenata s FA. Dakle u okviru prevencije nastanka moždanog udara, poglavito u osoba s visokim i srednjim rizikom te u sekundarnoj prevenciji moždanog udara indicirana je primjena varfarina. Njegova primjena za tri puta reducira rizik od nastanka moždanog udara, a u sekundarnoj prevenciji se za 70% smanjuje rizik recidiva, dovodeći do 33% redukcije rizika od smrtnog ishoda. Unatoč očitoj

učinkovitosti terapije, podaci govore da gotovo polovini indiciranih pacijenata s FA i prisutnim rizičnim čimbenicima liječnici ne propisuju terapiju varfarinom (44, 45). Podaci različitih studija koja su istraživala pacijente sa moždanim udarom i prisutnom FA potvrdili su da većina pacijenata s FA nije liječena antikoagulantnom terapijom prije pretrpljenog udara iako za nju nije postojalo kontraindikacija (46, 47).

### ***1.3. Uloga farmaceuta u vođenju terapije varfarinom***

---

U inozemstvu su rađeni pilot projekti koji opisuju ulogu farmaceuta u praćenju antikoagulatne terapije, ponajviše u antikoagulantnim klinikama i na mjestima gdje se vrše konzultacije tzv. *"point-of-care"* mjesta (48-53). Mjesta *"point-of-care"* definirana su kao mjesta gdje se mjerenje INR vrijednosti radi tijekom konzultacije ljekarnika s pacijentom. Dobiveni rezultati mjerenja analitički koreliraju s laboratorijskim vrijednostima i služe kao temelj za moguće intervencije u smislu promjene doze varfarina, ukoliko je potrebno.

Vrijeme nakon otpuštanja iz bolnice do uspostavljanja terapijske vrijednosti INR-a smatra se vremenom visokog rizika za pacijente koji su na terapiji varfarinom. U Australiji je rađena randomizirana kontrolirana studija na pacijentima kojima je u bolnici uveden varfarin u terapiju te su im nakon otpuštanja iz bolnice vrijednosti INR-a kontrolirane u okruženju pacijentova doma ili na mjestu konzultacije s pacijentom (najčešće u bolnici, ordinaciji liječnika opće prakse ili kod farmaceuta u ljekarni tzv. *point-of-care* mjestima) aparatima koji služe za testiranje vrijednosti INR-a i na mjestu daju rezultate mjerenja. 128 pacijenata u Australiji započelo je s terapijom varfarina u bolnici te je zatim optušteno doma u kontrolu liječnika opće prakse i farmaceuta koji su dolazili u četiri posjete pacijentu svakih dva dana nakon otpuštanja iz bolnice. Osmog dana nakon otpuštanja iz bolnice, 67% pacijenata imalo je INR vrijednosti unutar terapijskog raspona, usporedno s kontrolom gdje je to bilo u svega 42% slučajeva. Pokazalo se da je mjerenje vrijednosti INR-a poboljšalo početak terapije varfarinom u pacijenata i rezultiralo značajnim smanjenjem komplikacija (krvarenja) u prva tri mjeseca terapije (53).

Do sad je utvrđeno da se varfarin premalo koristi u pacijenata s utvrđenom terapijom fibrilacije atrijske (46, 47) a premalo korištenje najučestalije je u ruralnim područjima gdje postoji i problem u nedostatku pristupa laboratoriju za redovito kontroliranje INR vrijednosti (49) stoga dostupnost testiranja vrijednosti INR na mjestu konzultacija s novim tehnološkim aparatima koji na mjestu od velikog značaja za zajednicu.



## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

---

Cilj istraživanja je bilo prospektivno observacijski u periodu kroz 6 mjeseci pratiti terapiju varfarina u pacijenata s indikacijom fibrilacije atriya.

U studiji su praćene vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera - INR-a prikupljenog od ispitanika jednom mjesečno kroz period od 6 mjeseci u njihovoj redovitoj liječničkoj kontroli praćenja terapije.

Ciljevi:

- Prvi cilj je bio ispitati u kolikom su postotku vrijednosti INR-a ispitanika bile unutar ciljnog terapijskog raspona.
- Drugi cilj je bilo utvrđivanje mogućih klinički značajnih interakcija između novouvedenih lijekova s varfarinom u terapiji ovih ispitanika.

Krajnji cilj je bio procijeniti postoji li potreba za širenjem uloge farmaceuta primarne zdravstvene zaštite u nadzoru terapije varfarinom kod pacijenata s fibrilacijom atriya.

## 3. ISPITANICI I METODE

---

### 3.1 Ispitanici

Ovo istraživanje je planirano i provedeno kao prospektivna opservacijska studija u trajanju od 6 mjeseci. Kriterij za uključivanje bili su pacijenti s fibrilacijom atrijske koje su prethodno imali uveden varfarin u terapiju. U studiji je sudjelovalo 74 ispitanika oba spola koji su pacijenti četiri javne ljekarne na području Hrvatske, od čega su dvije na području grada Zagreba, jedna u Donjem Miholjcu i jedna u Koprivnici. Svi pacijenti s dijagnozom fibrilacije atrijske su prethodno uzimali varfarin. Ispitanici su bili praćeni jednom mjesečno prilikom dolaska u ljekarnu, a nakon njihove redovite liječničke kontrole vrijednosti INR-a pri čemu su zabilježene mjerene vrijednosti i doza uzimane dnevne doze varfarina. Također su bili prikupljani podaci i o novim lijekovima koji su uvedeni u terapiju od strane liječnika tijekom ispitivanog razdoblja. Utvrđivanje mogućih klinički značajnih interakcija između varfarina i novouvedenih lijekova rađeno je pomoću baze podataka LexiComp.

Obilježja koja su praćena kod ispitanika sadržavala su:

1. dob
2. spol
3. glavna dijagnoza za primjenu varfarina
4. broj ostalih korištenih lijekova
5. vrijednosti INR svakog mjeseca praćenja
6. prosječna dnevna doza varfarina svakog mjeseca praćenja

Svi su ispitanici upoznati s protokolom i svrhom istraživanja, te su prije uključivanja potpisali dokument o obaviještenosti i pristanku (Informirani pristanak). Istraživanje je odobreno od etičkih povjerenstava Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

### **3.2. Statistička obrada**

Svi su podaci anonimizirani, nema podataka o pojedinom pacijentu. Podaci su transferirani u statističku aplikaciju IBM SPSS 20. Rađena je deskriptivna statistika svake pojedine varijable (prikazano tablično ili grafički).

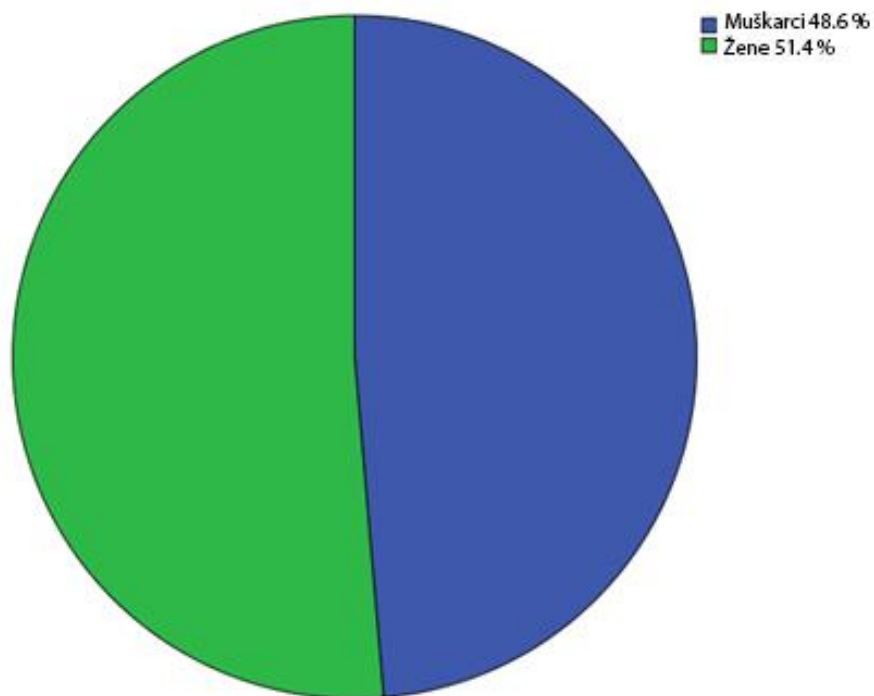
## 4. REZULTATI

---

### 4.1. Osobine ispitanika

#### 4.1.1. Raspodjela ispitanika s obzirom na dob i spol

Raspodjela ispitanika prema spolu prikazana je na Slici 11.



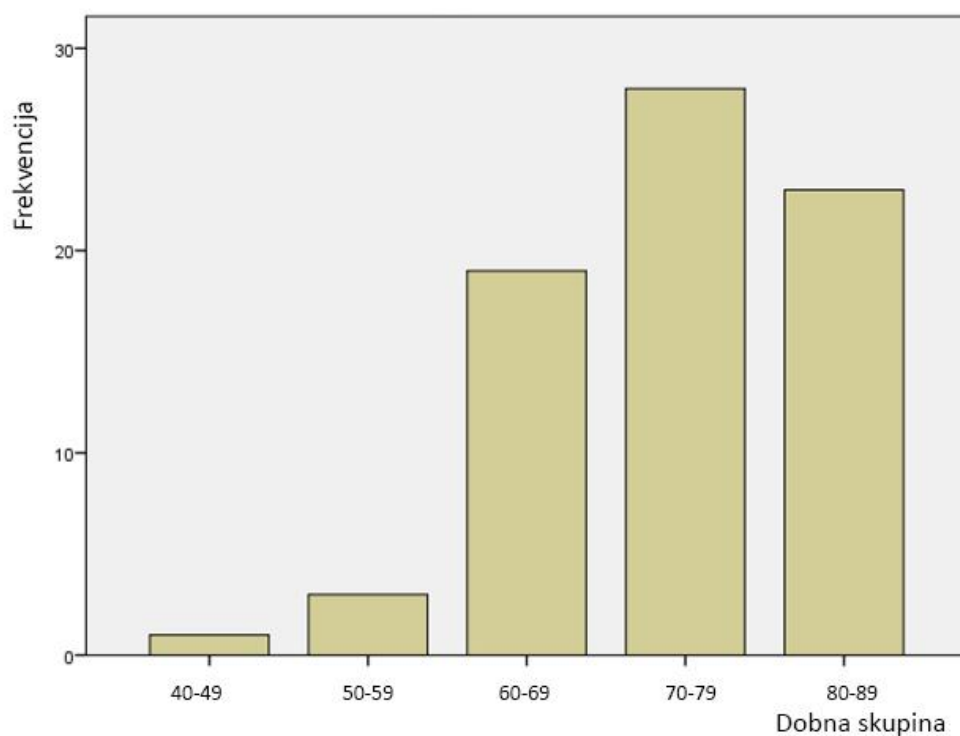
**Slika 11.** Raspodjela ispitanika prema spolu.

Raspodjela ispitanika prema dobi prikazana je u Tablici 4. Prosječna dob ispitanika bila je 73 godine, s time da je najmlađi ispitanik imao 45, a najstariji 88 godina.

**Tablica 4.** Tablični prikaz raspodjele ispitanika prema dobi.

		Raspon godina	Minimum godina	Maksimum godina	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
<b>Ukupno ispitanika</b>	74	43	45	88	72.89	9.21

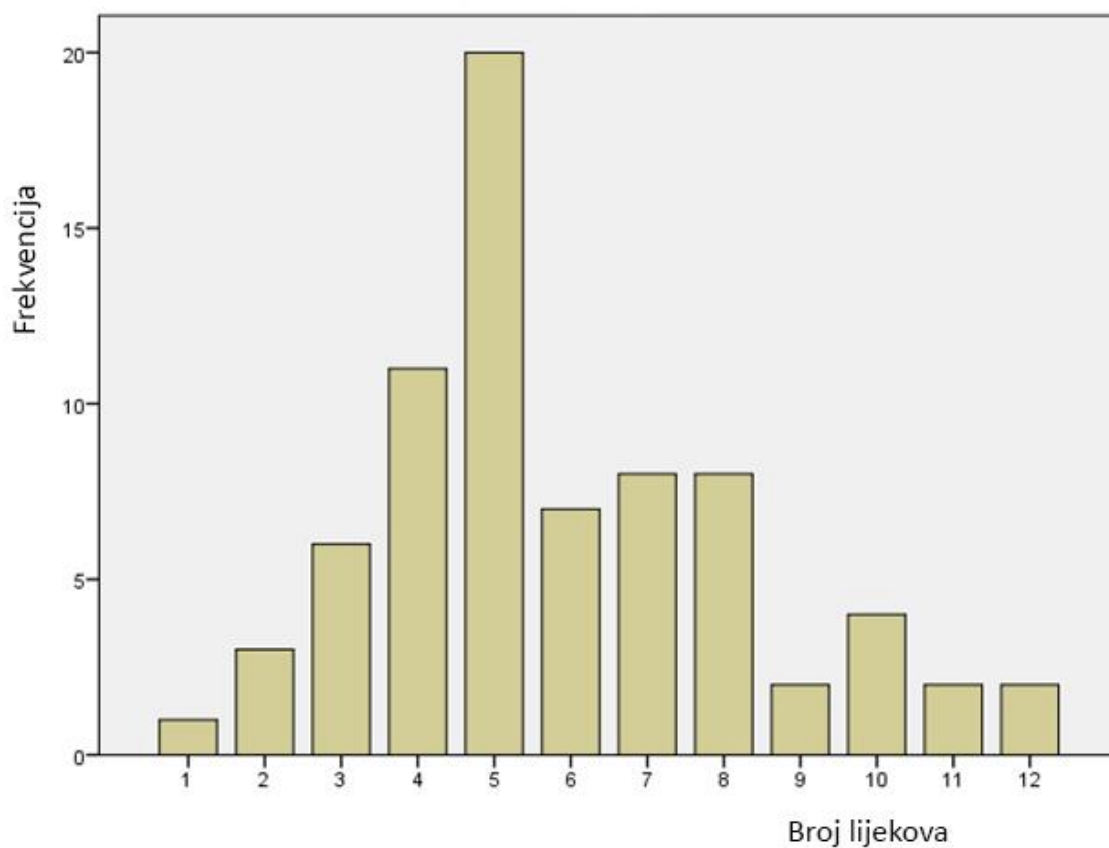
Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama prikazana je na Slici 12. Najzastupljenija dobna skupina bili su ispitanici između 70-79 godina, slijede 80-89, a najmanje je bilo ispitanika mlađih od 49 godina.



**Slika 12.** Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama

#### 4.1.2. Raspodjela ispitanika s obzirom na broj korištenih lijekova

Broj lijekova koje su ispitanici uzimali uz varfarin na početku šestomjesečnog ispitivanja prikazan je na Slici 13. Najmanji broj korištenih lijekova uz varfarin bio je 1 kod jednog ispitanika, dok je najveći broj bio 12 lijekova uz varfarin zabilježen kod 2 ispitanika. Prosjek je bio 5 dodatnih lijekova u terapiji po ispitaniku.

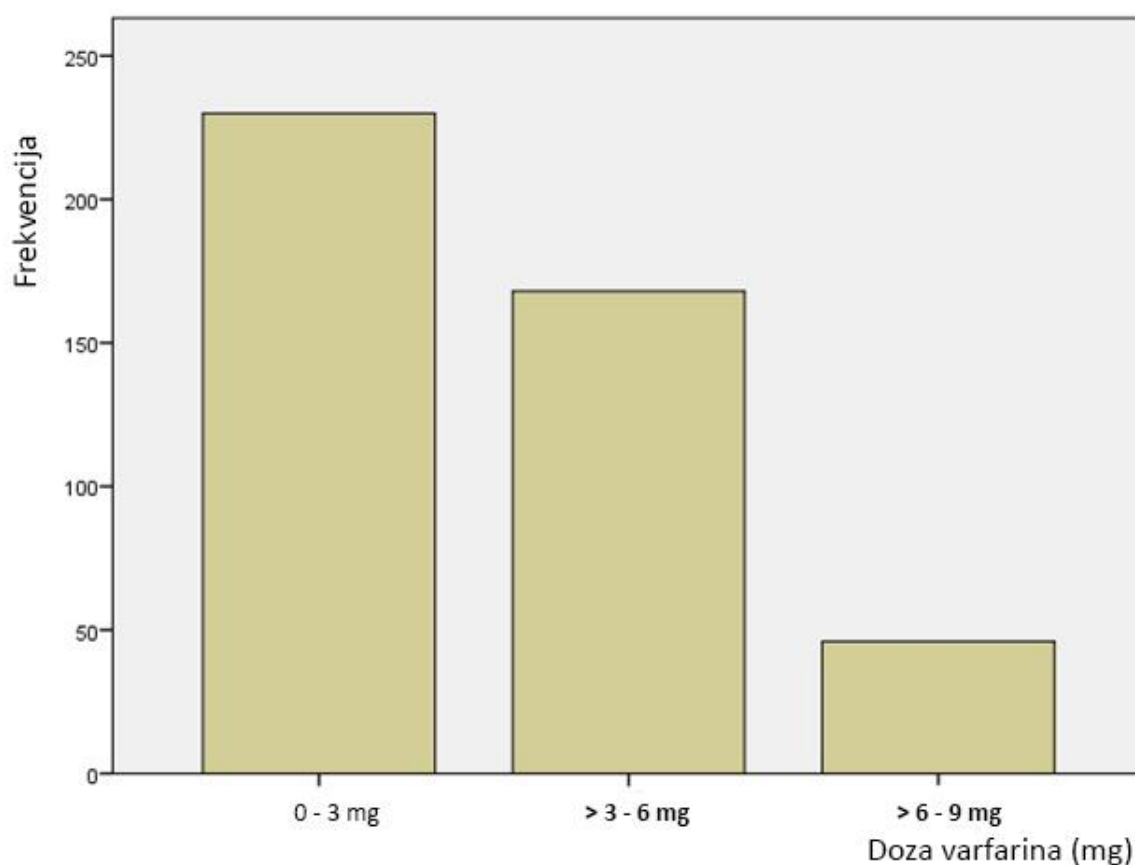


**Slika 13.** Raspodjela ispitanika prema broju lijekova koje su uzimali uz varfarin na početku šestomjesečnog istraživanja.

Prosječne dnevne doze varfarina koje su uzimali ispitanici varirale su od 0.75mg/dan do 8.40mg/dan s prosjekom 4mg/dan i prikazane su u Tablici 5. Najveći broj ispitanika uzimalo je varfarin u dozi 0-3 mg na dan što je prikazano na Slici 14.

**Tablica 5.** Tablični prikaz prosječne doze varfarina koje su ispitanici uzimali.

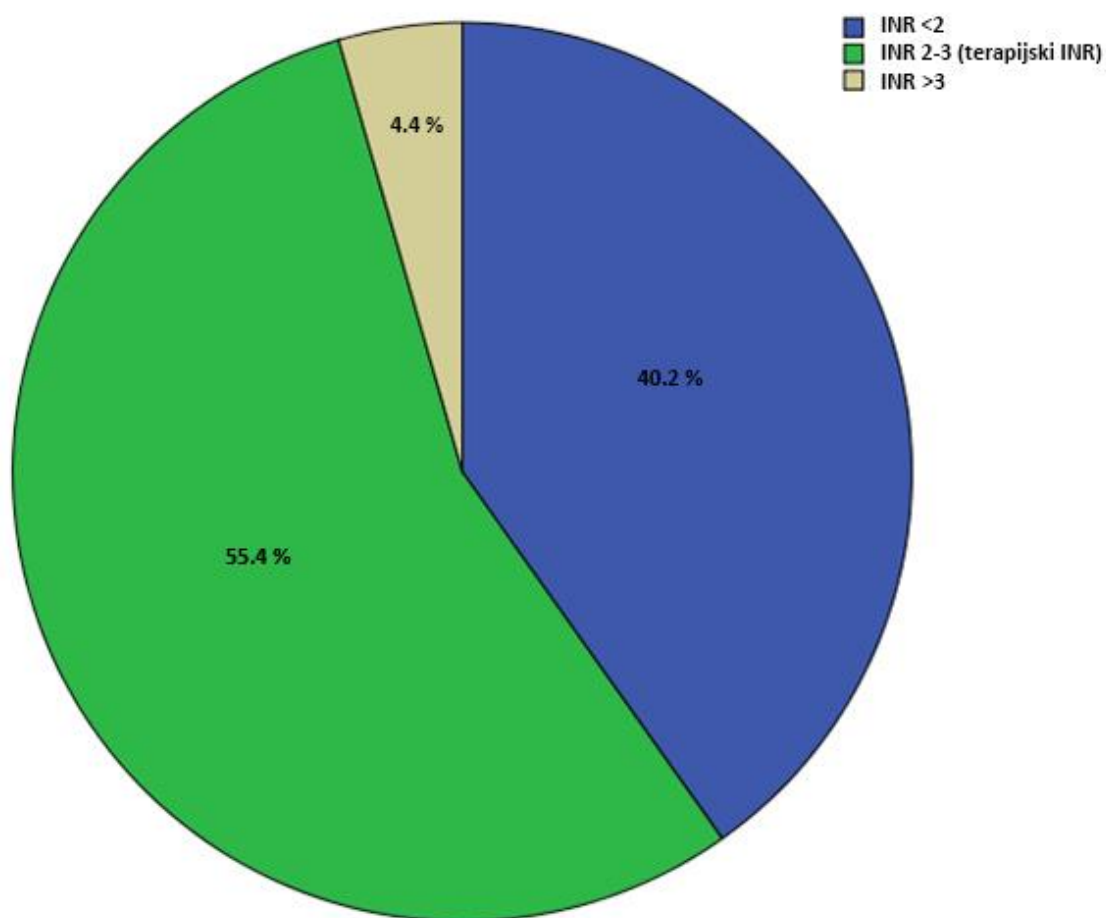
Ukupan broj mjerenih uzoraka	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Standardna devijacija
444	0.75 mg	8.40 mg	4.04 mg	1.71 mg



**Slika 14.** Raspodjela ukupnog broja mjerenih uzoraka ispitanika prema rasponu doze varfarina koju su ispitanici uzimali dnevno.

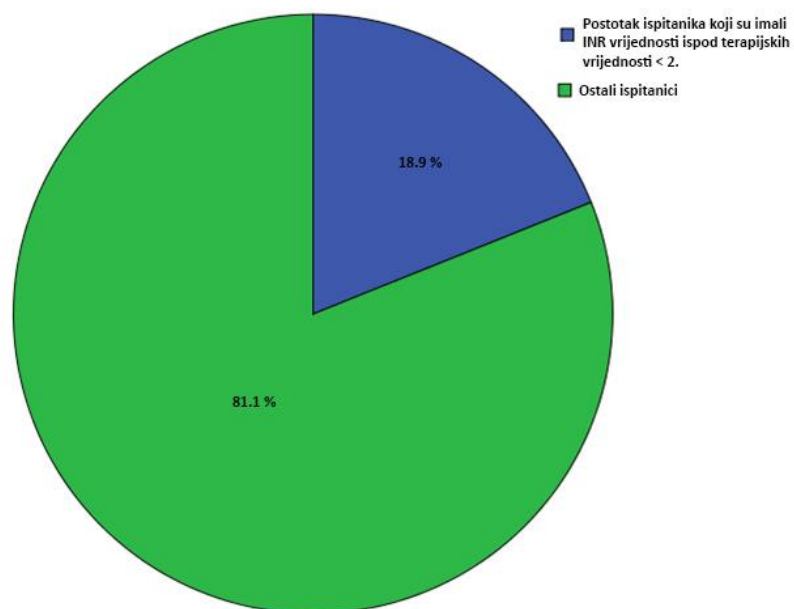
## 4.2. Raspodjela INR vrijednosti

Na Slici 15. prikazana je raspodjela izmjerenih vrijednosti INR-a prema ciljnom terapijskom rasponu. Tijekom 6 mjeseci mjerenja na 428 izmjerenih uzoraka, 55.4% izmjerenih INR vrijednosti je pripalo u ciljni terapijski raspon. 40.2% izmjerenih INR vrijednosti je bilo ispod terapijskih raspona dok je INR bio iznad terapijskog raspona vrijednosti u 4.4% slučajeva. Čak je 18.9% ispitanika u cijelom periodu istraživanja tijekom 6 mjeseci imalo vrijednosti INR-a ispod ciljnog terapijskih raspona što je prikazano na Slici 16. dok je svega 25.7% ispitanika tijekom cijelog perioda imalo vrijednosti INR-a koje spadaju u ciljni terapijski raspon prikazano na Slici 17.

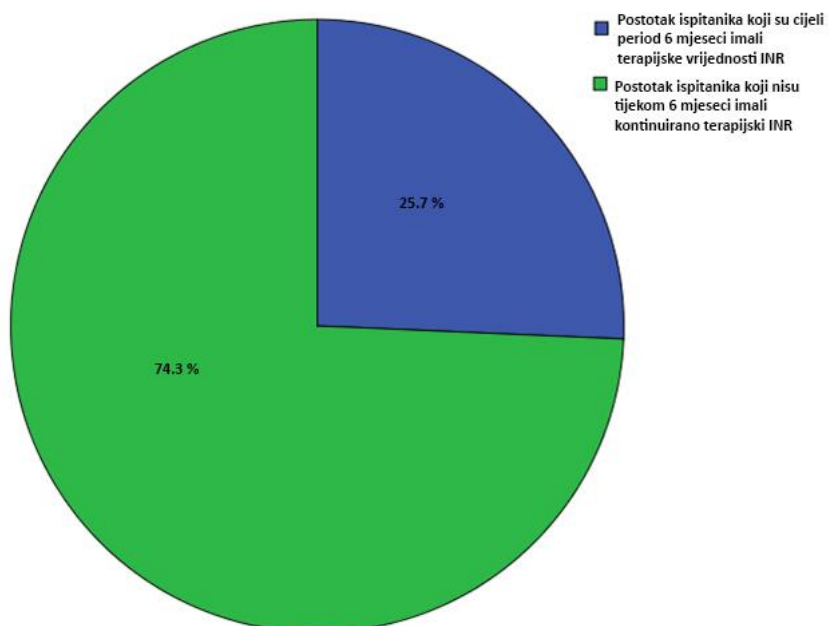


**Slika 15.** Postotak raspodjele izmjerenih INR vrijednosti u šestomjesečnom periodu istraživanja prema ciljnom terapijskom rasponu vrijednosti INR-a.





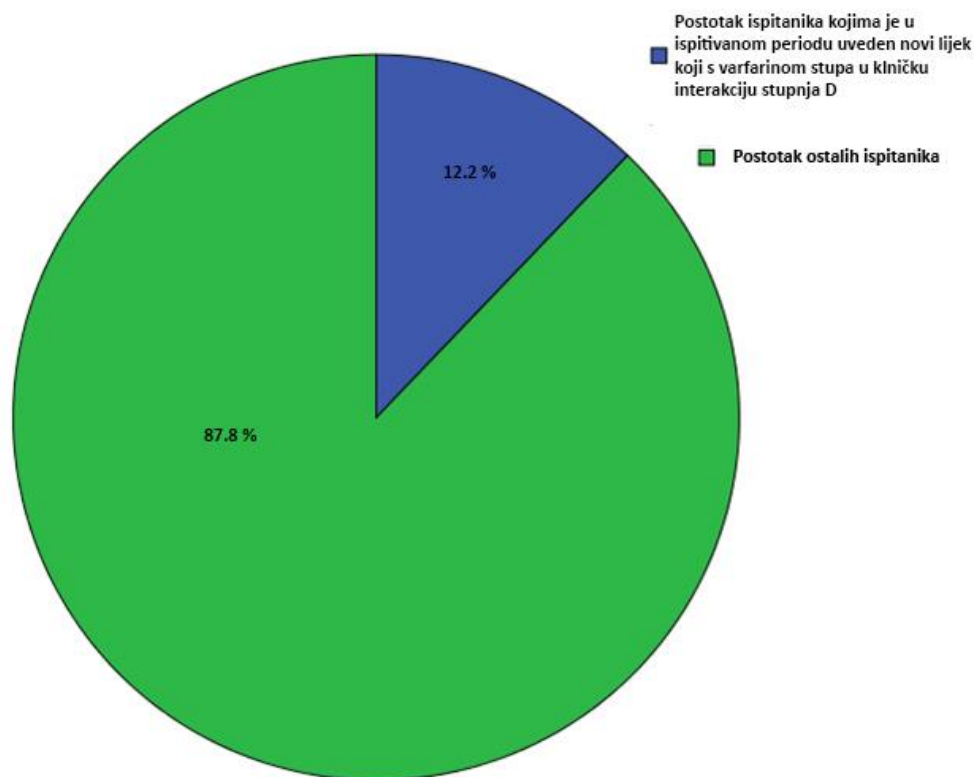
**Slika 16.** Postotka ispitanika koji su u cijelom šestomjesečnom periodu istraživanja imali INR vrijednosti ispod ciljnog terapijskog raspona.



**Slika 17.** Prikaz postotka ispitanika koji su u cijelom šestomjesečnom periodu istraživanja imali INR vrijednosti unutar ciljnog terapijskog raspona (terapijski raspon INR = 2-3).

#### 4.3. Prikaz uvedenih novih lijekova u terapiju koji s varfarinom stupaju u klinički značajne interakcije

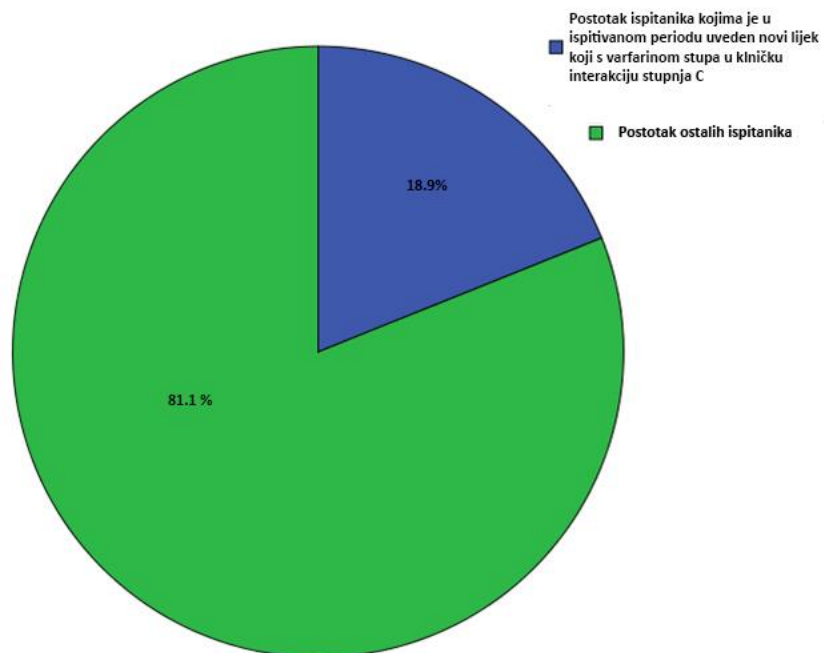
U 12.2% ispitanika (9 od ukupno 74 ispitanika) u šestomjesečnom periodu istraživanja uveden je novi lijek u terapiju od strane liječnika koji s varfarinom stupa u interakciju stupnja rizika kliničke značajnosti D (Slika 16.), a popis uvedenih lijekova uvedenih u terapiju prikazan je u Tablici 6. U 18.9% ispitanika (14 od ukupno 74 ispitanika) uveden je lijek stupnja rizika kliničke značajnosti interakcije C (Slika 17.), a popis uvedenih lijekova u terapiju prikazan je u Tablici 7.



**Slika 18.** Postotka ispitanika kojima je tijekom šestomjesečnog perioda istraživanja uveden novi lijek u terapiju koji s varfarinom stupa u kliničku interakciju stupnja rizika D.

**Tablica 6.** Popis novih lijekova uvedenih u terapiju ispitanika tijekom šestomjesečnog perioda istraživanja koji s varfarinom stupaju u kliničku interakciju stupnja rizika D.

<b>Lijekovi koji s varfarinom stupaju u interakciju stupnja rizika kliničke značajnosti D</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• diklofenak</li> <li>• flukonazol</li> <li>• ibuprofen</li> <li>• fenofibrat</li> <li>• ketoprofen</li> <li>• sulfametoksazol + trimetoprim</li> <li>• indometacin</li> <li>• mikonazol - topički</li> </ul>

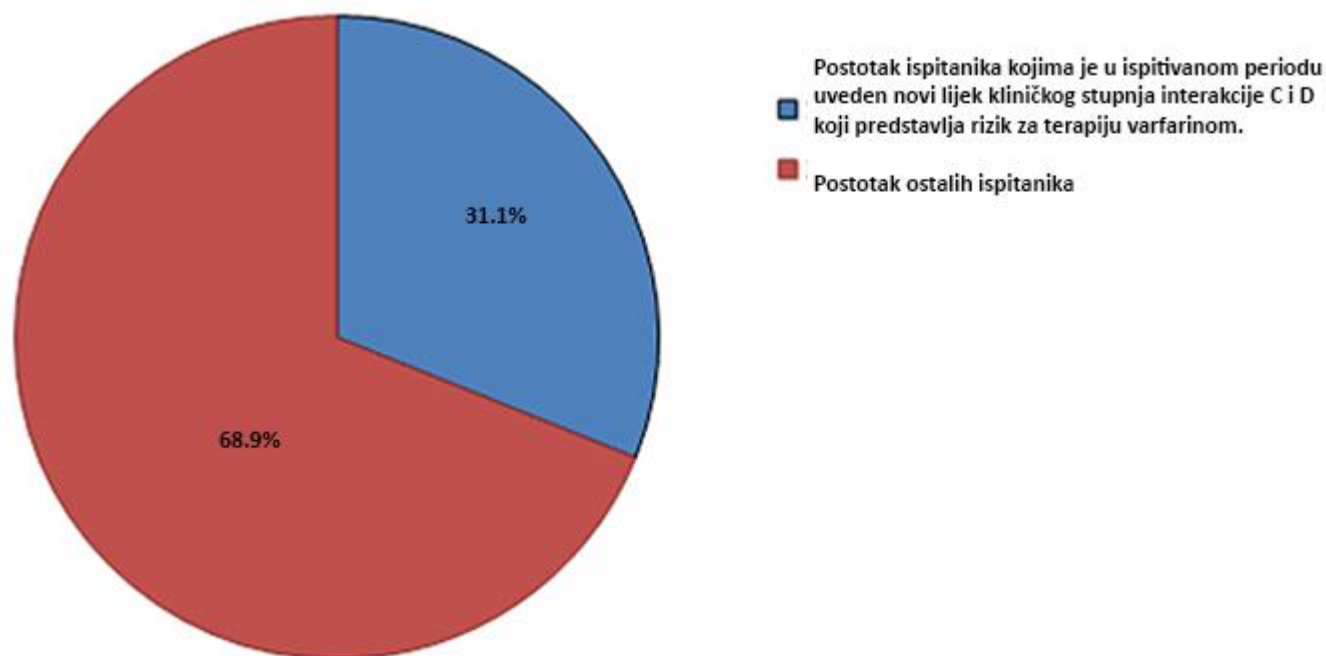


**Slika 19.** Postotka ispitanika kojima je tijekom šestomjesečnog perioda istraživanja uveden lijek koji s varfarinom stupa u interakciju kliničkog stupnja rizika C.

**Tablica 7.** Popis novih lijekova uvedenih u terapiju ispitanika tijekom šestomjesečnog perioda istraživanja koji s varfarinom stupaju u interakciju kliničkog stupnja rizika C.

Lijekovi koji s varfarinom stupaju u interakciju stupnja rizika kliničke značajnosti C	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• norfloksacin</li> <li>• amoksicilin</li> <li>• amoksicilin + klavulanska kiselina</li> <li>• ciprofloksacin</li> <li>• azitromicin</li> <li>• levotiroksin</li> <li>• tramadol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cefuroksim</li> <li>• klaritomicin</li> <li>• simvastatin</li> <li>• torasemid</li> <li>• doksiciklin</li> <li>• itrakonazol</li> <li>• rosuvastatin</li> </ul>

Ukupno je u 31.1% ispitanika (23 od ukupno 74 ispitanika) utvrđena potencijalna interakcija kliničkog značaja koja predstavlja rizik u terapiji varfarinom (Slika 18.).



**Slika 20.** Postotak ispitanika kojima je tijekom šestomjesečnog perioda istraživanja uveden lijek koji s varfarinom stupa u interakciju kliničkog značaja C i D koja predstavlja rizik za terapiju.

## 5.RASPRAVA

---

Varfarin je danas najčešće korišteni oralni antikoagulans u svijetu s jasnim indikacijama i dokazanoj učinkovitosti u primarnoj i sekundarnoj prevenciji i liječenju arterijskog i venskog tromboembolizma, uskim terapijskim rasponom, velikom interindividualnom osjetljivošću na lijek i rizikom od pojave komplikacija među kojima je intracerebralno krvarenje jedno od najugrožavajućih (10).

Antikoagulatna terapija varfarinom predstavlja izazov u profilaksi tromboembolijskih komplikacija u starijih pacijenata s kroničnom atrijskom fibrilacijom. Najveći izazov terapije optimalno je doziranje s ciljem davanja najmanje učinkovite doze koji održava INR vrijednosti u ciljnom terapijskom rasponu 2-3. Razlog za to je što je farmakodinamski odgovor na varfarin teško predvidjeti: postoji interindividualna osjetljivost pacijenta na lijek i njegova genetska varijacija, varirajuća eliminacija lijeka u pacijenta ovisno o njegovom zdravstvenom stanju i dodatnim komorbiditetima, varirajuća poluvremena života lijeka u plazmi i vitamin K ovisnih faktora zgrušavanja, brojne interakcije lijekova i prehrana koje igraju važnu ulogu u pacijentovom odgovoru na varfarin, a o čemu su pacijenti premalo informirani i ne mogu utjecati u svakom trenutku. Prema meta-analizi, terapija varfarinom povezana je s godišnjom stopom rizika od 0.6% kao komplikacija krvarenjem, 3% rizika velikog krvarenja i 9.6% rizikom manjih krvarenja s najvećim rizikom na početku terapije lijekom (54). Zbog kompleksnosti terapije, nije iznenađujuća činjenica da je varfarin najčešće prijavljeni lijek agencijama vezanim uz nuspojave i varijance u korištenju.

Stabilna antikoagulativna terapija smatra se ukoliko su vrijednosti INR  $>70\%$  u ciljnom terapijskom rasponu (89) no doza varfarina koja je potrebna da se dosegne optimalna vrijednost INR-a ostaje nepoznanica. U ovom istraživanju tijekom ispitivanog perioda 55% posto pacijenata je imalo vrijednosti INR-a unutar ciljnog terapijskog raspona od svih 428 ukupnih mjerenja unutar 6 mjeseci na 74 ispitanika. U pilot projektima na Novom Zelandu u kojima je farmaceut vodio terapiju varfarinom, mjerenje INR-a i promjene doze varfarina ovisno o izmjerenim vrijednostima pokazao je da su vrijednosti INR-a bile u  $>80\%$  slučajeva unutar ciljnog terapijskog raspona i postignuta je suradljivost s pacijentima u više od  $>80\%$  slučajeva (55). U zemljama razvijenog svijeta kontrola vrijednosti INR-a vrši se na tzv. point-of-care mjestima, najčešće u ljekarni ili antikoagulatnim klinikama čime je olakšan pristup pacijentu do usluge praćenja vrijednosti INR-a, smanjio se broj odlazaka u laboratorij i posjeta liječniku te se skratilo vrijeme čekanja rezultata i interpretacije zdravstvenog djelatnika koji je u ovom slučaju odmah mogao reagirati na prilagodbu doze varfarina ukoliko je bila potrebna. Većina istraživanja pokazala je povoljan učinak na kvalitetu života i zadovoljstvo pacijenata u terapiji varfarinom sa point-of-care mjestima (56). U ovom istraživanju, gotovo je 19% ispitanika u cijelom periodu od 6 mjeseci na svakom mjerenju imalo INR vrijednost ispod ciljnog terapijskog raspona. U tih pacijenata u periodu od 6 mjeseci nije došlo do korekcije doze varfarina što upućuje na propust liječnika i medikacijsku pogrešku. O točnim razlozima teško je prosuditi, no očito je da liječnici nisu bili dovoljno fokusirani na vođenje terapije varfarinom, gdje se pokazuje dodatna potreba za uključivanjem farmaceuta u vođenje terapije varfarinom. Svega je 25% pacijenata u cijelom periodu od 6 mjeseci u svakom mjerenju imalo vrijednosti INR-a unutar terapijskih okvira.

Najmanja primijenjena doza u ispitanika koja je INR smjestila u terapijske okvire bila je 1 mg, a najveća 8.4 mg na dan, što govori i o različitoj metaboličkoj aktivnosti CYP2C9 enzima

ispitanika, bilo da se radi o genetskoj varijaciji CYP2C9 enzima u CYP2C9\*2 CYP2C9\*3, bilo da se radi o mnoštvu prisutnih interakcija lijekova koje utječu na primijenjen metabolizam varfarina. Tijekom šestomjesečnog ispitivanja u 12% ispitanika uveden je novi lijek u terapiju koji s varfarinom ulazi u interakciju stupnja rizika kliničke značajnosti D po Lexicomp, što zahtijeva dodatnu izmjenu režima doziranja varfarina prema preporukama u Tablici 2., a to ni jednom nije u liječnika uočeno, niti je napravljena promjena doze varfarina. Također nisu vršena dodatna mjerenja vrijednosti INR-a nakon uvođenja lijeka ne bi li se uočilo odstupanje vrijednosti INR-a izvan ciljnog terapijskih raspona. U 19% ispitanika u kojih je uveden lijek interakcije stupnja rizika kliničke značajnosti C po Lexicomp koji zahtijeva dodatno praćenje, također nije vršeno dodatno praćenje vrijednosti INR-a, ni dodatna kontrola nuspojave lijeka. Ukupno je 31.1% ispitanika bilo u riziku tijekom šestomjesečnog istraživanja od potencijalnih interakcija lijekova koji mogu mjenjati vrijednosti INR-a i izazvati dodatne komplikacije terapije. Ovo je područje u kojem je farmaceut kompetentna osoba i bilo bi nužno za terapiju da se uvede u protokol upravljanja terapijom varfarina, što bi dodatno poboljšalo skrb prema pacijentu, rasteretilo liječnika i vratilo mu fokus na pacijentove primarne dijagnoze, smanjilo broj nuspojava i dodatnih troškova zdravstvenog sustava koji je ionako preopterećen. U zapadnim zemljama uvriježena je praksa farmaceuta kao kompetentne osobe koja je odgovorna za kontrolu terapije varfarinom, korekciju doze ovisno o laboratorijskim nalazima vrijednosti INR-a i educiranje pacijenata o njihovoj terapiji. Dosadašnje su studije pokazale da se uključivanjem farmaceuta u vođenje terapije varfarinom postiže bolja antikoagulantna kontrola, smanjuje se broj hospitalizacija kao posljedica nuspojava varfarina, postoji manji broj interakcija lijekova i poboljšana je suradljivost pacijenata te njihovo zadovoljstvo terapijom (57).

Smjernice za primjenu varfarina postoje, ali se u Hrvatskoj ni jedna ne primjenjuje. Povećanje kvalitete zdravstvene skrbi, povećanje sigurnosti terapije u pacijenata te smanjenje



medikacijskih pogrešaka ostaje daljnji izazov u Hrvatskom zdravstvu terapije varfarina. U razvijenim državama zapadnog svijeta UK, Kanade, SAD i Australije terapija varfarina pod kontrolom farmaceuta zaslužna je za pružanje zdravstvene skrbi visoke kvalitete.

## 6.ZAKLJUČAK

---

U ovom istraživanju 55 % izmjerenih INR vrijednosti je pripalo u ciljni terapijski raspon, što je niže od svjetski prihvaćenog trenda u kojem se stabilna antikoagulativna terapija smatra ukoliko su izmjerene vrijednosti INR-a bile >70% unutar ciljnog terapijskih raspona.

U 31% ispitanika tijekom ispitivanog razdoblja uveden je novi lijek stupnja rizika kliničke interakcije C ili D po Lexicomp-u koja predstavlja potencijalni rizik u terapiji varfarinom i povećava rizik komplikacija terapije.

Velik broj lijekova i ljekovitih biljnih pripravaka mogu mijenjati farmakokinetiku i farmakodinamiku varfarina i stoga je potreban oprez pri komedikaciji bolesnika na terapiji varfarinom.

Istraživanje je pokazalo da postoji potreba za dodatnim upravljanjem terapijom varfarina koju bi pružao farmaceut uključivanjem u interdisciplinarni tim primarne zdravstvene zaštite uz liječnika obiteljske medicine.

## 7.LITERATURA

---

1. Munir Pirmohamed. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. Br J Clin Pharmacol. 2006;62(5):509–511.
2. Abusaada K, Sharma SB, Jaladi R i sur. Epidemiology and management of new-onset atrial fibrillation. Am J Manag Care. 2004;10:S50–S57.
3. Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. Pharmacogenomics J. 2007;7(2):99-111.
4. Valente EJ, Trager WF, Jensen LH. The crystal and molecular structure and absolute configuration of (-)-(S)-warfarin. Acta Cryst. 1975;B31:954-960.
5. Hirsh J, Fuster V, Ansell J i sur. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1633–1652.
6. Williams AD, Lemke TL: Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. Str.848.
7. Rettie AE, Tai G. The pharmacogenomics of warfarin: closing in on personalized medicine. Mol Interv. 2006;6:223–227.
8. Higashi M, Veenstra DL, Wittkowsky AK i sur. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA. 2002;287:1690–1698.
9. Božina Nada. Farmakogenetika varfarina u kliničkoj praksi. Biochemia Medica. 2010;20(1):33-44.

10. Bush RL, Fagan SC, Halperin JL i sur. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals. *Stroke*. 2011;42:1-7.
11. UpToDate: Warfarin. Drug information Lexicomp. Available at: UpToDate.com
12. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. British Committee for Standards in Haematology - Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005. *British Journal of Haematology*. 2006;132(3):277-285.
13. Hirsh J, Fuster V, Ansell J i sur. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1633–1652.
14. Ansell J, Hirsh J, Dalen J i sur. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest*. 2001;119:22S–38S.
15. Božina Nada. Farmakogenetika varfarina u kliničkoj praksi. *Biochemia Medica*. 2010;20(1):33-44.
16. Bolton-Smith C, Price RJ, Fenton ST i sur. Compilation of a provisional UK database for the phyloquinone (vitamin K1) content of foods. *Br J Nutr*. 2000;83:389–399.
17. Redman AR. Implications of cytochrome P450 2C9 polymorphism on warfarin metabolism and dosing. *Pharmacotherapy*. 2001;21:235–242.
18. Schwarz UI. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C9 gene. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(Suppl. 2):23–30.
19. Haug KB, Sharikabad MN, Kringen MK i sur. Warfarin dose and INR related to genotypes of CYP2C9 and VKORC1 in patients with myocardial infarction. *Thromb J*. 2008;6:7.

20. Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A, Fuhr U. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:565-94.
21. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V i sur. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature.* 2004;427:537-41.
22. Li T, Chang CY, Jin DY i sur. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature.* 2004;427:541-4.
23. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76:178–184.
24. Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy.* 1997;17(5):917-28.
25. Lip GY, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2010;123(6):484-8.
26. Go AS, Hylek EM, Phillips KA i sur. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285:2370–5.
27. Radeljić V. Usporedba prognostičke vrijednosti atrijskog električkog potencijala i razine natriuretičkih peptida na pojavu asimptomatske fibrilacije atrijske kod bolesnika s totalnim atrioventrikulskim blokom i elektrostimulatorom srca. Disertacija, Sveučilište u Zagrebu 2011. str.4.
28. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW i sur. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association

Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 2001;22(20):1852-923.

29. Go AS, Hylek EM, Phillips KA i sur. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285:2370–5.

30. Stewart S, Murphy N, Walker A i sur. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90:286–92.

31. [Bez autora] Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994;154:2254]. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449–57.

32. Ansell J, Hirsh J, Dalen J i sur. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest*. 2001;119:22S–38S.

33. Wang TJ, Larson MG, Levy D i sur. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920–5.

34. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med*. 1999; 131:688–95.

35. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147(9):1561-4.

36. Evy S, Maarek M, Coumel P i sur. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999;99:3028–35.
37. Wang TJ, Parise H, Levy D i sur. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292:2471–7.
38. Vikman S, Mäkikallio TH, Yli-Mäyry S i sur. Heart rate variability and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Ann Med*. 2003;35(1):36-42.
39. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F i sur. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-4.
40. Daoud EG, Weiss R, Bahu M i sur. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol*. 1996;78(12):1433-6.
41. Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P i sur. Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet*. 2002;359(9306):593-603.
42. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. Effects of fixed low-dose warfarin, aspirin-warfarin combination therapy, and dose-adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Stroke*. 2000;31(4):828-33.
43. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias)

developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1493-531.

44. Bejot Y, Salem DB, Osseby GV i sur. Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in Dijon, France, from 1985 to 2006. *Neurology*. 2009;72(4):346–353.

45. Gage BF, Boechler M, Doggette AL i sur. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke*. 2000;31:822-7.

46. Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for and beyond. *Neurology*. 1999;53(4):15-24.

47. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T i sur. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002;33(1):21-546.

48. Jackson SL, Peterson GM, House M, Bartlett T. Point-of-care monitoring of anticoagulant therapy by rural community pharmacists: description of successful outcomes. *Aust J Rural Health*. 2004;12:197-200.

49. Jackson SL, Peterson GM, Bereznicki LR et al. Improving the outcomes of anticoagulation in rural Australia: an evaluation of pharmacist-assisted monitoring of warfarin therapy. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30:345-353.

50. Bereznicki L, Jackson S, Peterson G et al. The warfarin home-monitoring pilot study. In *National Medicines Symposium*. Canberra; 2006.

51. Lalonde L, Martineau J, Blais N i sur. Is long-term pharmacist-managed anticoagulation service efficient? A pragmatic randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2008;156:148-154.



52. Witt D. The Kaiser Permanente Colorado Clinical Pharmacy Anticoagulation Service as a model of modern anticoagulant care. *Thromb Res.* 2008;123:S36-41.
53. Rudd K, Dier J. Comparison of two different models of anticoagulation management services with usual medical care. *Pharmacotherapy.* 2010;30:330-338.
54. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med.* 1993;95:315–328.
55. Community Pharmacist-led Anticoagulation Management Service – Final Report. University of Auckland, September 2011. Available at: <http://www.healthworkforce.govt.nz/about-us/publications-and-reports/reports>
56. Medical Advisory Secretariat. Point-of-care international normalized ratio (INR) monitoring devices for patients on long-term oral anticoagulation therapy: an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2009; 9(12).
57. Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N. Effectiveness of pharmacist participated warfarin therapy management: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2418-27.

## 8.ŽIVOTOPIS

---



**Datum i mjesto rođenja:** 3. kolovoza 1984., Rijeka

**Adresa:** Cernička 15A, 10 000 Zagreb

**Telefon:** 098/163-1119

**E-mail:** mkuharic@gmail.com

### **Obrazovanje:**

2013. - 2015.: **Međunarodni magisterij iz zdravstvene ekonomike i farmakoekonomike**,  
Barcelona School of Management, The Pompeu Fabra University Barcelona

2011. - 2015.: **Poslijediplomski specijalistički studij iz Kliničke farmacije** na Farmaceutsko -  
biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

Travanj 2010.: položen stručni ispit

2002. - 2008.: **Farmaceutsko - biokemijski fakultet**, Sveučilišta u Zagrebu smjer **Farmacija**

1998. - 2002.: **Opća gimnazija Buzet**, Buzet

### **Radno iskustvo:**

Veljača 2011 - danas: **Mandis Pharm**, Zagreb. Vođenje smjene u nekoliko ljekarničkih jedinica i  
voditelj **Centra za kontinuirani profesionalni razvoj**.

Ožujak 2009 - Siječanj 2011: **Ljekarne Kuharić**, Zagreb. Odrađen pripravnički staž.

Srpanj - listopad 2009: **Little Black Bag Medical**, Jacksonville, Florida USA. Odgovorna za skladištenje i rukovođenje lijekovima i medicinskim proizvodima za dva liječnika obiteljske medicine.

**Članstvo u profesionalnim udrugama:**

**Hrvatska ljekarnička komora:** član Povjerenstva za unaprjeđenje ljekarničke prakse

**Hrvatsko farmaceutsko društvo:** član izvršnog odbora Sekcije za kliničku farmaciju.

**Profesionalni interesi**

Farmakoeconomija, zdravstvena ekonomija, unaprijeđenje ljekarničke prakse, klinička farmacija i njena integracija na razinu primarne zdravstvene zaštite.